

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 12 月 15 日 (15.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/118556 A1(51) 国際特許分類: C07D 235/12, A61K  
31/4184, 31/4439, A61P 5/08, 13/08, 15/00, 35/00, 43/00,  
C07D 401/06, 401/12, 401/14, 405/10, 409/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/010184

(22) 国際出願日: 2005 年 6 月 2 日 (02.06.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-166486 2004 年 6 月 4 日 (04.06.2004) JP  
特願2005-099815 2005 年 3 月 30 日 (30.03.2005) JP(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP];  
〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号  
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 平野 祐明 (HIRANO, Masaaki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 河南 英次 (KAWAMINAMI, Eiji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 木野山 功 (KINOYAMA, Isao) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松本 俊一郎 (MATSUMOTO, Shunichiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大

貫 圭 (OHNUKI, Kei) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小櫃 和義 (OBITSU, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 草山 俊之 (KUSAYAMA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(続葉有)

(54) Title: PROPANE-1,3-DIONE DERIVATIVE OR ITS SALT

(54) 発明の名称: プロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその塩

(57) Abstract: It is intended to provide a compound which is useful as a GnRH receptor antagonist. As the results of studies on propane-1,3-dione derivatives, it is confirmed that, among propane-1,3-dione compounds having 2-(1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ylidene), a compound having a benzene or thiophene ring substituted by a group derived from 1-hydroxyalkyl has excellent blood transfer properties in addition to an excellent GnRH receptor antagonism. Because of having excellent blood transfer properties in addition to a potent GnRH receptor antagonism, the above compound is expected as exhibiting excellent drug effects *in vivo* and being useful in treating sex hormone-dependent diseases such as prostatic cancer, breast cancer, uterine endometrium, uterine myoma and prostate hypertrophy. Moreover, this compound is excellent in metabolic stability in humans and shows little interactions among drugs. Namely, it has further preferred properties as drugs to be used for the above diseases.

(57) 要約: GnRH受容体拮抗剤として有用な化合物を提供する。発明者等は、プロパン-1, 3-ジオン誘導体について更に検討した結果、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)を有するプロパン-1, 3-ジオンにおいて、1-ヒドロキシアルキルから誘導される基で置換されたベンゼン或いはチオフェン環を有する化合物が、優れたGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することを確認し、本発明を完成した。本発明化合物は、強力なGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することから生体内で優れた薬効を奏することが期待でき、性ホルモン依存性疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫や前立腺肥大症などの治療に有用である。また、本発明化合物は、ヒトでの代謝安定性に優れ、薬物間相互作用も少ないため、上記疾患に用いられる医薬品としてより好ましい性質を有する。

WO 2005/118556 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

プロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその塩

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に性ホルモン依存性疾患の治療剤として有用な新規なプロパン-1, 3-ジオン誘導体に関する。

背景技術

[0002] 末梢ホルモンの分泌制御機構に視床下部ホルモン又は下垂体ホルモンが関与していることが知られている。一般に下垂体前葉ホルモンの分泌は、その上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進ホルモンあるいは分泌抑制ホルモン又は各々のホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモンにより調節されている。

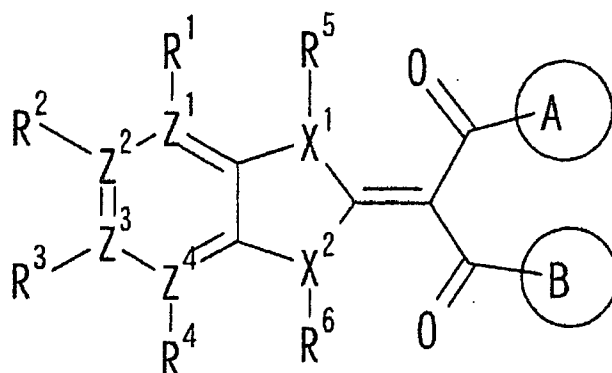
性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gonadotropin Releasing Hormone以下、GnRHと略記する。また、GnRHは黄体形成ホルモン放出ホルモンLuteinizing Hormone Releasing Hormone; LHRHとも呼ばれる。)は性ホルモンの分泌を最も上位で制御しているホルモンとして知られており、下垂体前葉に存在する受容体(以下、GnRH受容体と略記する。)を介して、下垂体前葉ホルモンである黄体形成ホルモン(以下、LHと略記する。)、卵胞刺激ホルモン(以下、FSHと略記する。)並びに性腺における性ホルモン類の分泌を制御している(ホルモンと臨床春季増刊号、46、46-57(1998))。このGnRH受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬は、GnRHの作用を調節し、下位LH、FSH並びに性ホルモンの分泌を制御するため性ホルモン依存性疾患の予防・治療薬として期待される(前出、ホルモンと臨床春季増刊号(1998))。

現在、GnRH受容体拮抗剤としては、ペプチド性化合物であるセトロレリクス(非特許文献1)、アバレリクス(非特許文献2)が上市されている。

一方、GnRH受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、チエノピリミジン誘導体であるTAK-013(非特許文献3)、ウラシル誘導体であるNBI-42902(非特許文献4)が臨床試験中である。

また、特許文献1にはプロパン-1, 3-ジオン誘導体が、GnRH受容体拮抗作用を有することが開示されている。

[0003] [化4]



[0004] (式中、A及びBは同一又は異なって、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールを示す。詳細は、上記公報参照のこと)

しかしながら、A環又はB環の置換基として1-ヒドロキシアシル基を含むd群を有する1,3-プロパンジオン誘導体が上位概念の発明として記載されているが、具体的な化合物は開示されていない。

[0005] 非特許文献1: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 1637-1641, 1988

非特許文献2: J. Urol. 167, 1670-1674, 2002

非特許文献3: J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 1697-1704, 2003

非特許文献4: J. Med. Chem. 2005, 48, 1169-1178

特許文献1: 国際公開パンフレットWO02/02533

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、生体内で優れたGnRH受容体拮抗作用を奏する医薬、特に前立腺癌、前立腺肥大症等の治療剤として有用な、新規な化合物の提供である。

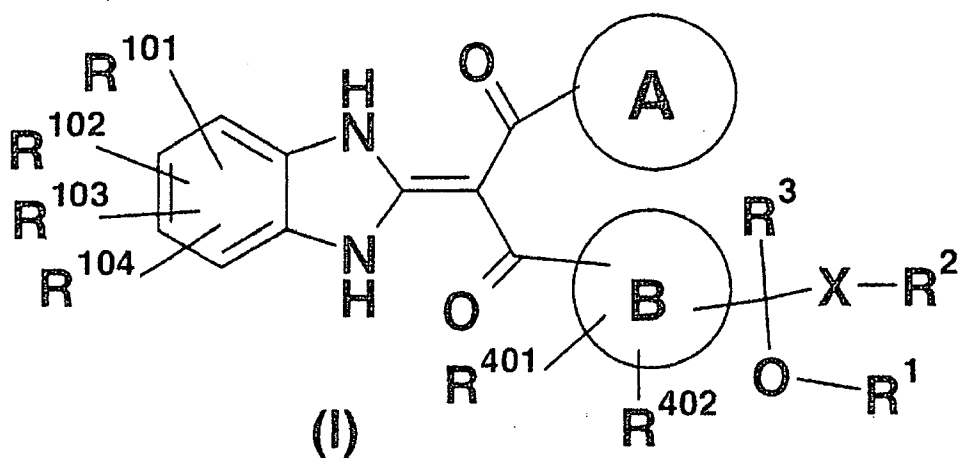
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者等は、プロパン-1,3-ジオン誘導体について検討した結果、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)を有するプロパン-1,3-ジオンにおいて、1-ヒドロキシアシルから誘導される基で置換されたベンゼン或いはチオフェン環を有する

化合物が、優れたGnRH受容体拮抗作用に加えて意外にも経口投与において優れた血中移行性を有することを確認し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式(I)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその塩に関する。更にこれらを有効成分とする医薬、殊にGnRH受容体拮抗剤に関する。

[0008] [化5]



[0009] [式中の記号は以下の意味を示す。]

A環: 置換されてもよいベンゼン、置換されてもよいピリジン、又はチオフェン環、

B環: ベンゼン又はチオフェン環、

R<sup>1</sup>: H又は-CO-低級アルキル、

R<sup>2</sup>: H、-O-R<sup>5</sup>、-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>m</sub>-低級アルキル、

-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、ハロゲン、ピリジル、又は-置換されてもよいイミダゾリル、

R<sup>5</sup>: H、低級アルキル、-CO-置換されてもよい低級アルキル、又は-CO-O-置換されてもよい低級アルキル、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>: 同一又は異なってH、低級アルキル、又は-CO-低級アルキル、  
但し、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成してもよい、

m: 0, 1又は2、

R<sup>3</sup>: H又は低級アルキル、

R<sup>401</sup>及びR<sup>402</sup>: 同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、-O-低級アルキル、又は低級アルキル、

X: 結合、置換されてもよい低級アルキレン、又はシクロアルカンジイル、  
 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{103}$  及び  $R^{104}$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン、又はOH、 $-O-$  (アリー  
ル若しくはヘテロアリール) で置換されてもよい低級アルキル。

以下同様。]

また、本発明は、前記一般式(I)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はそ  
の塩を有効成分とする医薬組成物、好ましくは性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容  
体拮抗剤である当該医薬組成物であり、更に好ましくは該性腺刺激ホルモン放出  
ホルモン受容体拮抗剤が、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、及び前立腺肥  
大症治療薬である当該医薬組成物である。

更に、本発明は、前記一般式(I)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はそ  
の塩の有効量を患者に投与することからなる性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体  
に關与する疾患の治療方法、好ましくは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体  
に關与する疾患が前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、及び前立腺肥大症であ  
る当該治療方法である。

また、本発明は、前記一般式(I)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はそ  
の塩を有効成分とする性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体拮抗剤の製造のため  
の使用である。

### 発明の効果

[0010] 本発明化合物は、強力なGnRH受容体拮抗作用に加えて経口投与において優れた  
血中移行性を有することから生体内で優れた薬効を奏することが期待でき、性ホル  
モン依存性疾患、特にGnRHに關連する疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜  
症、及び子宮筋腫(C. Huggins & C. V. Hodges, Cancer Res. 1, 293-297 (1941), L.  
Bokser et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 7100-7104 (1990))や、前立腺肥大  
症(J. Clin. Endocrinol. Metab. 83, 3826-3831, 1998)などの治療に有用である。また  
、本発明化合物は、ヒトでの代謝安定性に優れ薬物間相互作用も少ないため、上記  
疾患に用いられる医薬品としてより好ましい性質を有する。

### 発明を実施するための最良の形態

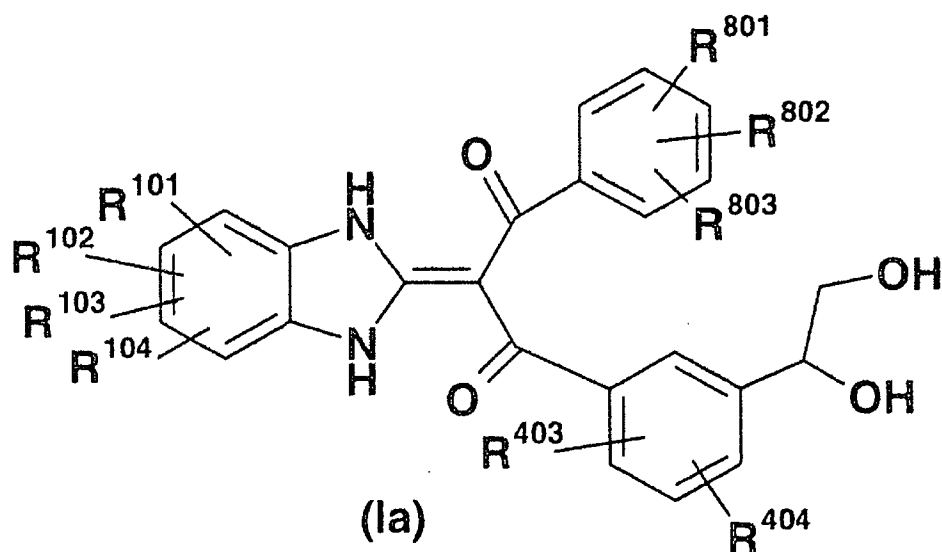
[0011] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1) 一般式(I)において、A環がハロゲン原子若しくは低級アルキルで置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、 $R^1$ がHであり、 $R^2$ がOHであり、 $R^3$ がHであり、かつXが置換されてもよい低級アルキレンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(2) 上記(1)においてXが置換されていてもよいメチレンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(3) 一般式(Ia)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[化6]



(式中の記号は以下の通りである。)

$R^{801}$ 、 $R^{802}$ 及び $R^{803}$ : 同一又は異なって、ハロゲン又は低級アルキル、

$R^{403}$ 及び $R^{404}$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン又は低級アルキル。以下同様。)

(4) 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 1-{2-ブチル-3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジ

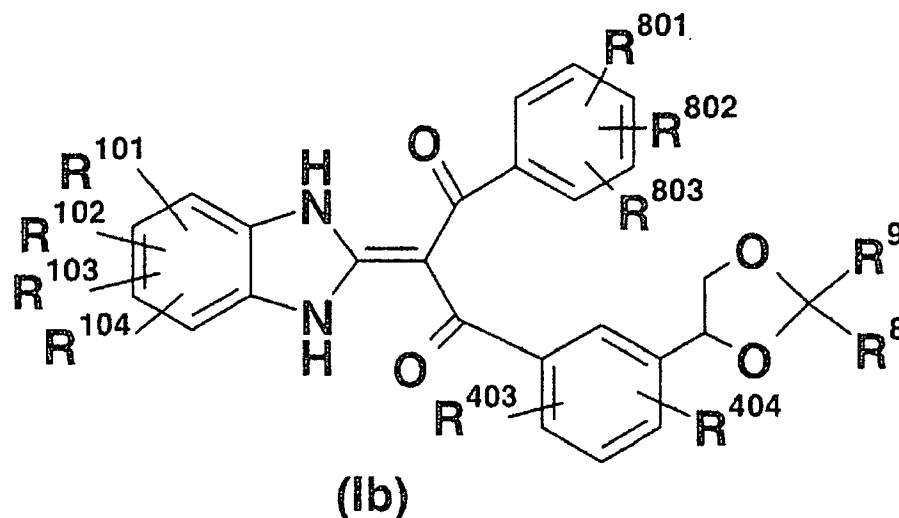
ヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[5-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジオン; 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}プロパン-1, 3-ジオン; 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}-3-(2-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(2, 3, 5-トリフルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}-3-(3-メチルフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジオン; 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-4-フルオロフェニル]プロパン-1, 3-ジオン; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1, 3-ジオン; 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-クロロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1, 3-ジオンまたはこれらの塩。

(5)一般式 (Ib) で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容



される塩。

[0012] [化7]



[0013] (式中の記号は以下の通りである。

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>:同一または異なってH、低級アルキル、低級アルケニル、又は—O—低級アルキル。以下同様。)

(6) 一般式(Ib)において、 $R^{801}$ 、 $R^{802}$  及び  $R^{803}$  が同一又は異なって、H又はハロゲン原子であるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(7) 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-1, 3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン;

2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] 更に本発明を詳述する。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル」とは、直鎖又は分岐状飽和のC<sub>1-6</sub>アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、ヘキシル等である。

「低級アルキレン」とは、直鎖又は分岐状飽和のC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、好ましくはメ

チレン、エチレン、イソプロピレン等である。

「置換されていてもよいベンゼン」及び「置換されていてもよいピリジン」とは、1乃至3の置換基によって置換されていてもよいベンゼン環又はピリジン環であり、ここに、置換基としては、ハロゲン、CN、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、-O-低級アルキル、-CO-O-低級アルキル、又はアミノであり、好ましくは、ハロゲン又はハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルである。

「置換されていてもよいイミダゾリル」とは1乃至2の置換基によって置換されていてもよいイミダゾリルであり、置換基としては低級アルキルが好ましい。

「置換されていてもよいジオキソラン」とは1乃至2の置換基によって置換されていてもよいジオキソランであり、置換基としては低級アルキル、低級アルケニル、-O-低級アルキル、モルホリノ-低級アルキルが好ましい。

[0015] 「置換されていてもよい低級アルキル」とは、1乃至2の置換基によって置換されていてもよい低級アルキルであり、置換基としてはアミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノが好ましい。

「置換されていてもよい低級アルキレン」とは、1乃至2の置換基によって置換されていてもよい低級アルキレンであり、ここに好ましい置換基としてはOH、COOH、-CO-O-低級アルキル、ハロゲン、CN、フェニル、-O-低級アルキル、-O-CO-低級アルキル、アミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノ、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-モノ又はジ低級アルキルアミノ、シクロアルキルが挙げられる。

「シクロアルキル」とは、C<sub>3-6</sub> 単環式飽和炭化水素環基を意味し、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

「シクロアルカンジイル」とは、C<sub>3-6</sub> 単環式飽和炭化水素環の2価基を意味し、好ましくはシクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイル又はシクロヘキサンジイル等であり、1, 1-シクロプロパンジイルが特に好ましい。

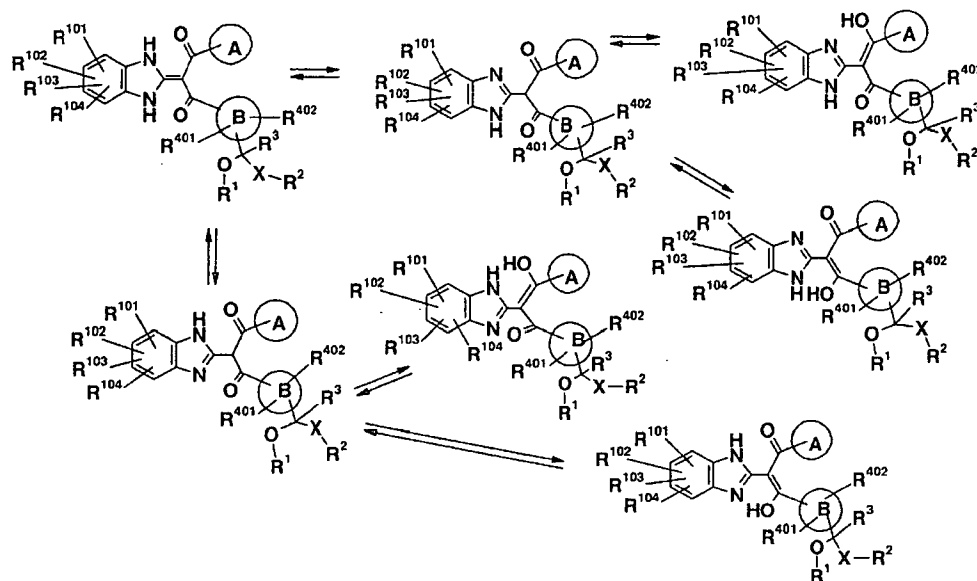
「血中移行性」とは、経口投与された薬剤が消化管にて吸収され、肝初回通過効果を経た後に血中に入る性質を意味する。

本発明化合物には、水酸基がプロドラッグを形成する基に置換された化合物も含まれる。

ここに、本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」第7巻(廣川書店、1990年)分子設計163-198頁に記載の基等が挙げられる。

本発明化合物には、互変異性体が存在する。例えば後述の通りである。

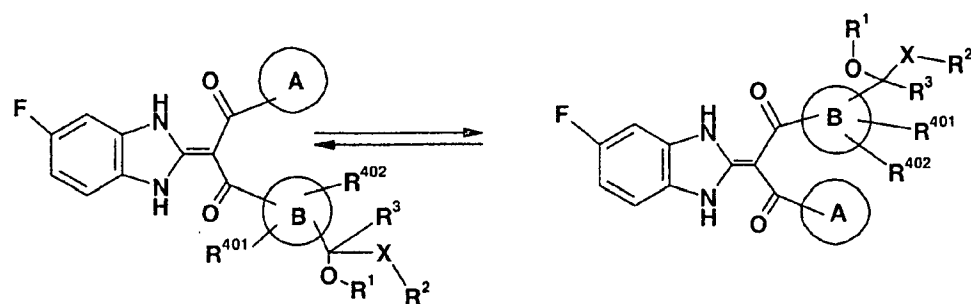
[0016] [化8]



[0017] 本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含される。また、置換基の種類によっては本発明化合物は不斉原子又は軸不斉を有する場合があり、不斉炭素原子等に基づく異性体が存在する。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明は、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また本発明化合物の中には、以下の如くプロパン2位の二重結合に関する幾何異性が上記の如く互変異性を介することにより相互に変換する化合物が存在する。例えば一例を以下に示す。

[0018] [化9]



[0019] 更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形を有する物質も包含する。

[0020] (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。

その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」(JOHN WILEY&SONS、1991年)に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いられよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

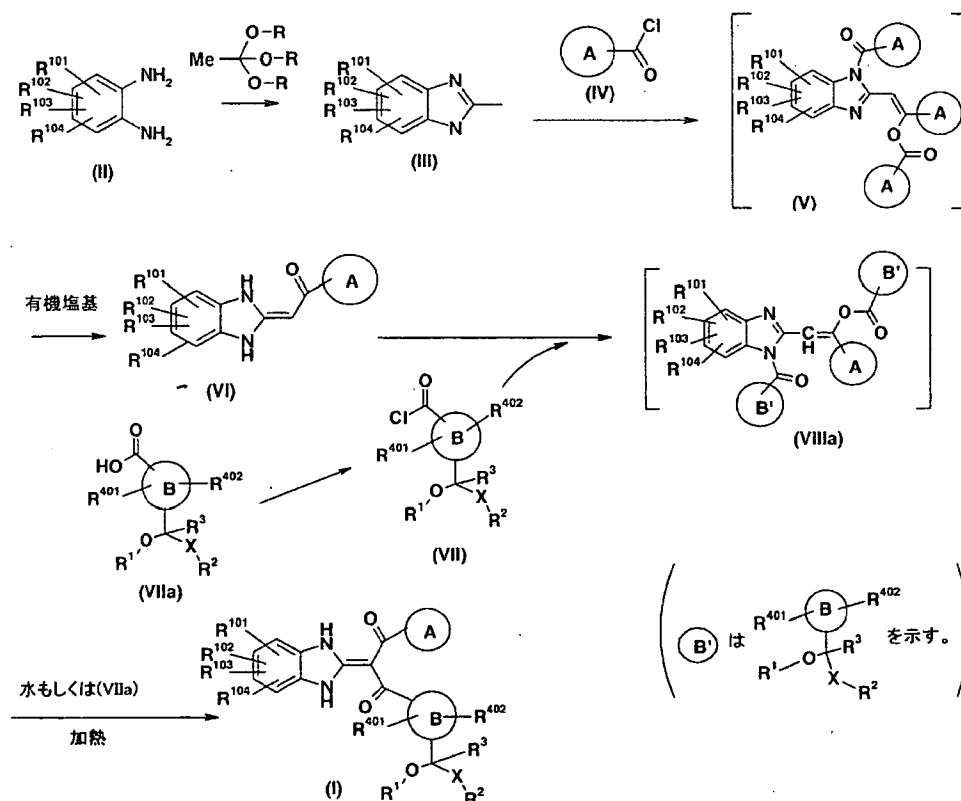
以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下図示した例に限られるわけではない。

以下の文章中の記号は、次の通りである。

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド;DMSO:ジメチルスルホキシド;THF:テトラヒドロフラン;  
Tol:トルエン;DCE:1,2-ジクロロエタン;TEA:トリエチルアミン;Diglyme:ジエチレングリコ  
ールジメチルエーテル;LiTMP:リチウム 2,2,6,6,-テトラメチルピペリジド;LDA:リチウム  
ジイソプロピルアミド;WSCHCl:3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド  
塩酸塩;HOBT:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール;CDI:1,1'-カルボニルジイミダゾール  
製法

### 第1製法

[0021] [化10]



[0022] (式中の記号は、以下の通りである。

R:低級アルキル、

$R^{401}$ 、 $R^{402}$ 、 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{103}$  及び  $R^{104}$  は、保護基により適宜保護されていてもよい。以下同様。)

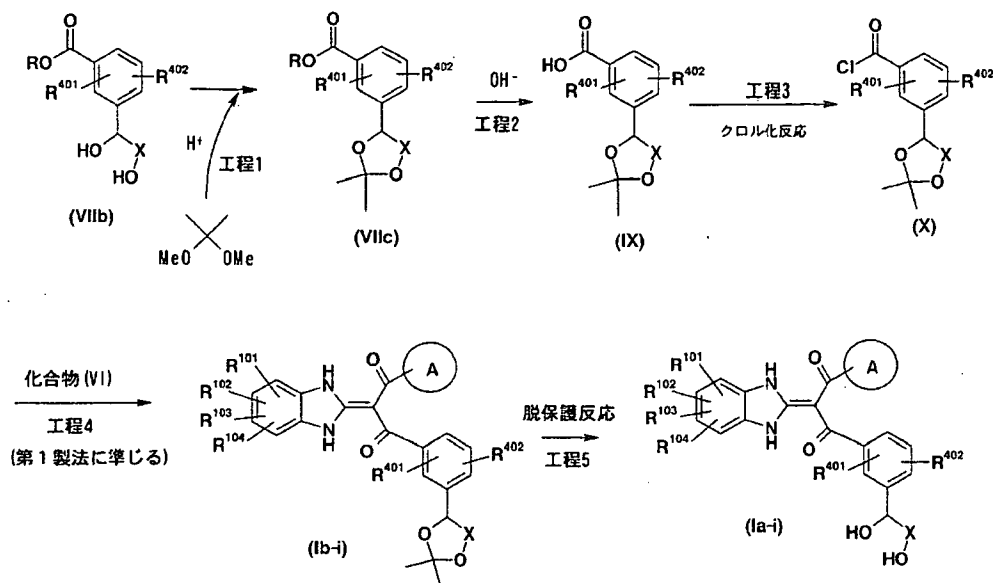
本製法は、本発明化合物(I)を得る方法である。特許文献1に記載の製法4に準拠した方法により、1, 2-ジアミノベンゼン化合物(II)より2-メチルイミダゾール化合物(III)を得、当該化合物(III)とアシル化合物(IV)とを反応させ、得られた反応混合物をモルホリン等の有機塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下で処理する事によりイミダゾール化合物(VI)を得る。このアシル化合物(IV)は、具体的には対応するカルボン酸化合物を、DMF等の触媒存在下または非存在下ジクロロメタン等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下で、チオニルクロリド或いはシュウ酸クロリド等のクロル化剤でクロル化する事により得ることができる。チオニルクロリド等はそのまま溶媒として用いても良い。得られた反応混合物はTol等により共沸する事で精製でき、更なる精製は行なっても行なわなくても良い。また、経由する中間体(V)等は単離してもしなくても良い。

次に、イミダゾール化合物(VI)とアシル化合物(VII)とを、Diglyme等反応に不活性な溶媒中、TEA等の塩基の存在下、または非存在下、室温乃至加温下でアシル化反応させることにより中間体(VIIIa)等を得、当該化合物(VIIIa)と反応対応量のカルボン酸(VIIa)若しくは反応対応量の水を添加し、加熱することによって本発明化合物(I)が得られる。アシル化合物(VII)は化合物(IV)の調製と同様の方法により得ることができる。また、経由する中間体(VIIIa)等は単離してもしなくても良い。

本製法において、反応させるアシル化合物(IV)及び(VII)は、酸クロリドに限定されず、酸ブロミド、酸無水物、活性エステル等の活性化されたアシル化合物でも良い。

## 第2製法

[0023] [化11]



[0024] 本製法は、特に本発明化合物(Ia)及び(Ia-i)を得る好ましい方法である。本製法では、原料化合物に光学活性な化合物(VIIId)、(VIIe)を用いることにより、光学活性な本発明化合物を選択的に製造することができる。

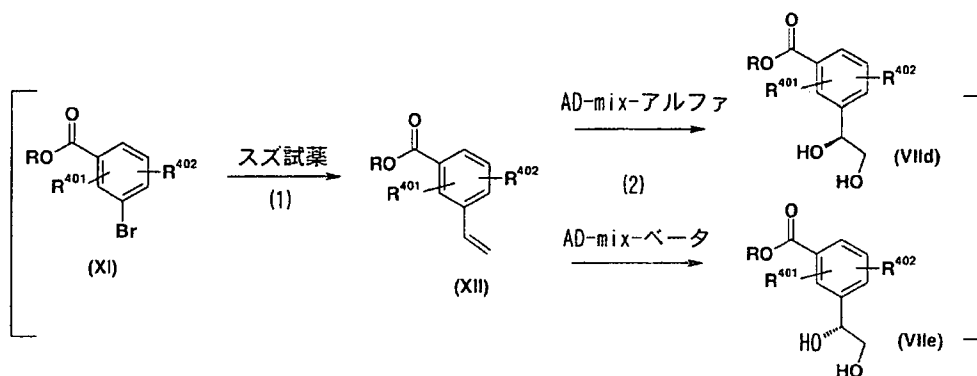
工程1 本工程は、1, 2-あるいは1, 3-ジヒドロキシ化合物の保護に関する周知の方法である。グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」(JOHN WILEY&SONS, 1991年)に記載の保護基等を反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

なお、化合物(VIIb)の代わりに、光学活性な1, 2-ジヒドロキシ化合物(VIIId)、(VIIe)を出発原料として用いる場合には、下記[ ]内の方法により当該化合物(VIIId)、(VIIe)を製造することができる。

(1) 本工程は、スティールカップリング反応として周知の方法である(例えば、J. K. Stille et. al. J. Org. Chem., 52, 422-424 1987)。より具体的には、ハロアール化合物あるいはアールトリフラート化合物、好ましくはプロモアール化合物(XI)またはヨードアール化合物と、その反応対応量のトリブチル(ビニル)スズ等の有機スズ試薬を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等のパラジウム触媒およびトリ-tert-ブチルホスフィン等のホスフィン化合物存在下、Tol等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下、また好ましくはアルゴン雰囲気下反応させる事で行なわれる。

(2) 本工程は、オレフィン化合物(XII)を不斉的にジヒドロキシル化する周知の方法である。例えば、文献「Sharpless, K. B. et al., Chem. Rev., 94, 1994, 2483-2547」記載の方法により、具体的には、tert-ブタノール-水混合溶媒等、反応に不活性な溶媒中、オレフィン化合物をAD-ミックス(アルドリッチ 米国)で酸化することで行われる。反応は氷冷乃至加温下で、好ましくは0℃から室温下で行なわれる。AD-mix-アルファとAD-mix-ベータを使い分ける事で所望の絶対配置を有する光学活性な1, 2-ジヒドロキシ化合物(VIIId)と(VIIe)を作り分ける事ができる。下記スキーム参照。

[0025] [化12]



[0026] 工程2 本工程は、周知の加水分解反応であり、水酸化ナトリウム等の無機塩基存在下THF、メタノール等の反応に不活性な溶媒中、好ましくは室温下反応させる事で行なわれる。

工程3 本工程は、周知の方法で行なわれる(K. G. Akamanchi et. al., Synlett 1999 1, 1763-1765)。具体的には、ジクロロメタン等反応に不活性な溶媒中、チオニルクロリドと1H-ベンゾトリアゾールから、酸クロリド化試薬を調製し、当該試薬をジクロロメタン等反応に不活性な溶媒に溶解した対応するカルボン酸化合物(IX)と氷冷下、室温下もしくは加温下反応させる事によりアシル化合物(X)を得る方法である。得られた化合物(X)はTol等により共沸する事で精製でき、更なる精製は行なっても行なわなくても良い。

工程4 本工程は、第1製法に準ずる。

工程5 本工程は、1, 2-あるいは1, 3-ジヒドロキシ化合物のアセトニド保護体(Ib-i)に対する周知の脱保護反応によりジヒドロキシ化合物(Ia-i)を得る方法である。本方法は

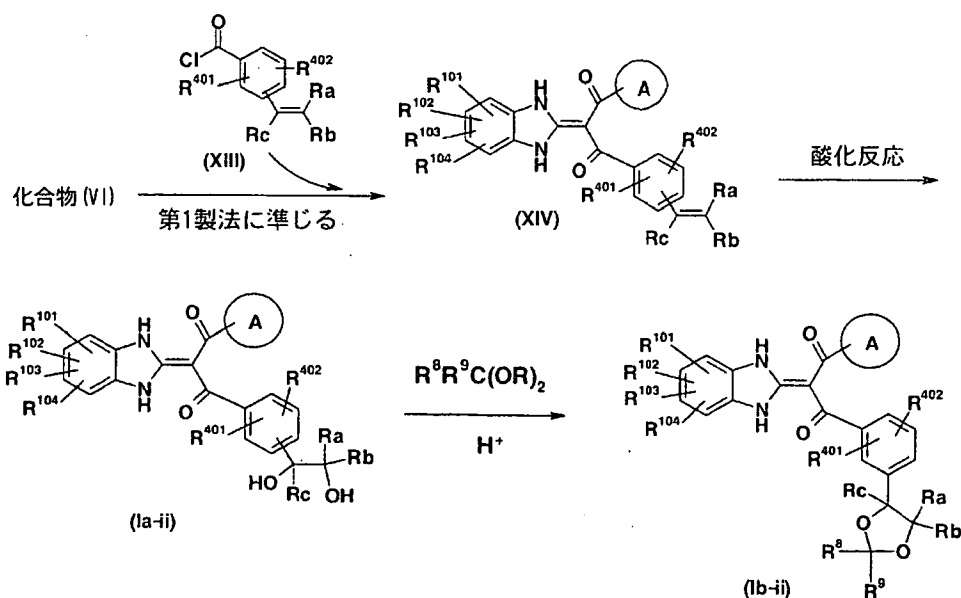


グリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」(JOHN WILEY&SONS、1991年)に記載の反応条件等を用いて実施できる。

また、オレフィン化合物(XII)のビニル基が、3-ビニル-2-フルオロ安息香酸エチルエステルのようにフッ素原子のオルト位に位置している場合、あるいはキレーション能を有する置換基のオルト位に位置している場合、当該化合物のビニル基はアリール金属化合物を経由して導入することも出来る。一例を挙げると、2-フルオロ安息香酸エチルエステルをTHF等の反応に不活性な溶媒中、低温下、好ましくは-78℃にて、LiTMP、LDA等の有機金属塩基で処理することでアリール金属化合物を調製し、続いて、低温下、好ましくは-78℃にて、当該化合物をDMF等のホルミル基源となる化合物と反応させる事で、3-ホルミル-2-フルオロ安息香酸エチルエステルを得、周知であるウィッティッヒ反応でホルミル基をビニル基に変換する事によっても合成できる。ウィッティッヒ反応は、より具体的には、アルデヒド化合物と、その反応対応量のホスホニウム塩試薬を、水素化ナトリウム、アルキルリチウム、カリウムt-ブトキシド等の塩基存在下、THF等の反応に不活性な溶媒中、好ましくは氷冷下乃至室温下、また好ましくはアルゴン雰囲気下反応させる事で行なわれる。

### 第3製法

[0027] [化13]



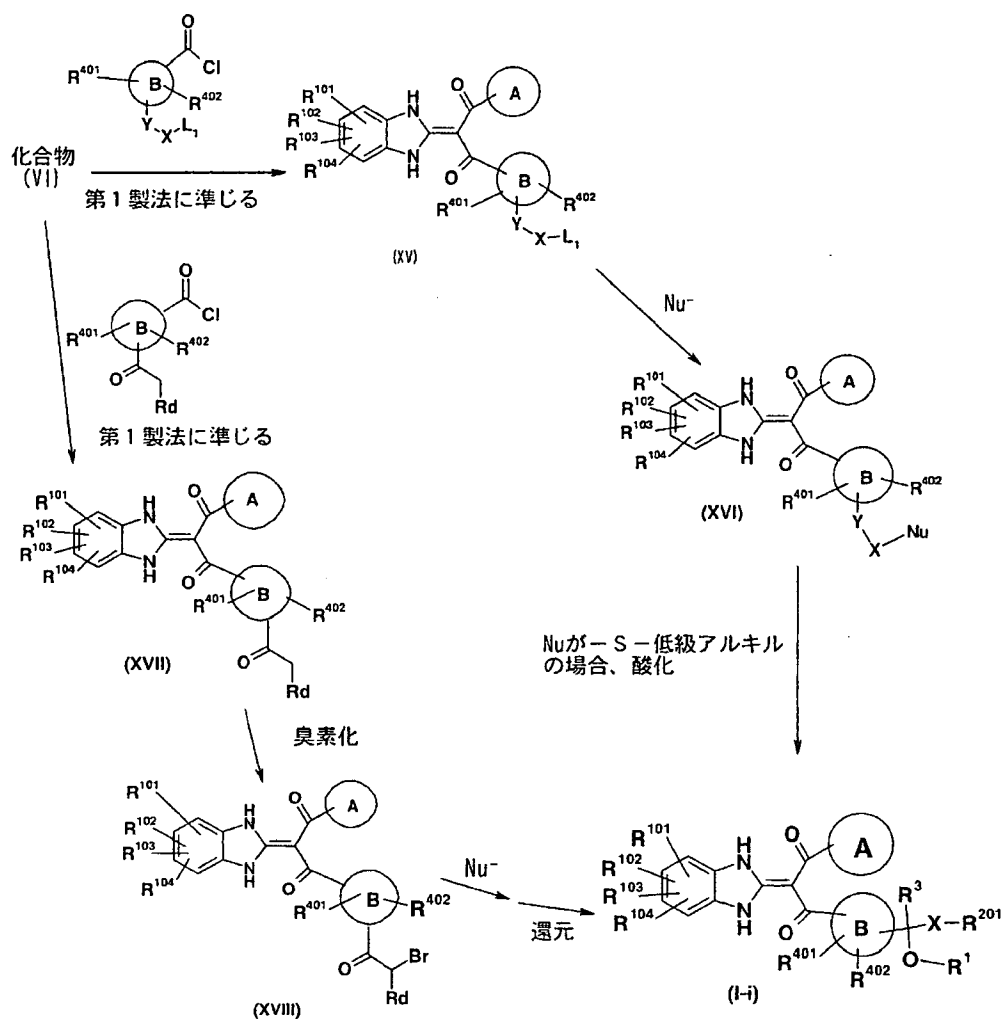
[0028] (式中、Ra、Rbは同一又は異なつてH又は低級アルキル、 $\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OMe}$ 、CN、Ph、 $\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $\text{CF}_3$ 、シクロアルキル、あるいはRaとRbが一体となつてシクロアルキルを示す。RcはH又は低級アルキルを示す。以下同様。)

第1製法で得られた化合物(VI)とアシル化合物(XIII)から第1製法に準じて得たイミダゾール化合物(XIV)は、オレフィン化合物をジヒドロキシ化する周知の方法(J. March著、「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY」(JOHN WILEY&SONS、1992年)により、化合物(Ia-ii)へ導く事ができる。本反応は、より好ましくは、N-メチルモルホリン-N-オキシド等共酸化剤の存在下、THF-水等反応に不活性な溶媒中、オレフィン化合物を四酸化オスmium等で酸化することで行なわれる。反応は氷冷乃至加温下で、好ましくは室温下で行なわれる。

1, 2-ジヒドロキシ化合物である化合物(Ia-ii)は、ケトン等価体、オルトエステル化合物を用い、周知の方法によりケタール化合物(Ib-ii)あるいはオルトエステル化合物に導く事ができる。これらは1, 2-ジヒドロキシ化合物の保護反応とみなす事が出来、上述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の反応条件等を用いて実施できる。

#### 第4製法

[0029] [化14]



[0030] (式中の記号は、以下の通りである。

$L_1$ : ハロゲン等の脱離基、

Nu: 求核剤、

Y: ケトン又は  $-C(R^3)(OR^1)-$ 、

Rd: 一般式 (I) において X に相当する低級アルキレン上の置換基、

$R^{201}$ :  $-S(O)_m$ -低級アルキル、 $-N_3$ 、 $N(R^6)R^7$ 、 $-OCO$ -低級アルキル又はハロゲン。以下同様。)

本製法は、本発明化合物 (I) のうち、 $R^2$  として上記  $R^{201}$  に示される基を有する化合物を製造する方法である。

本製法は、化合物 (VI) から第1製法に準じて導いた脱離基  $L_1$  を有する化合物 (XV

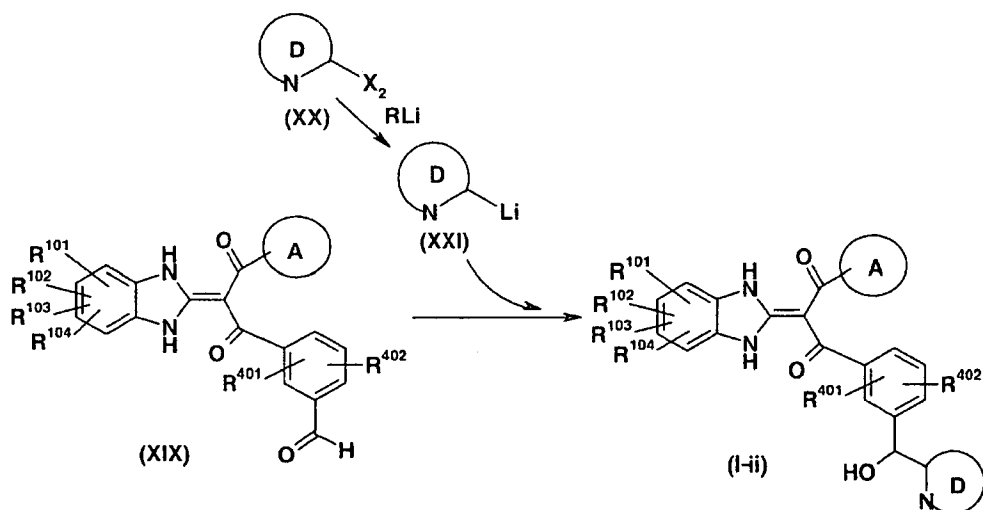
)とその反応対応量の求核試薬とをTHF、アセトン、DMF、アセトニトリル、ジクロロメタン、メタノール又はDMSO等反応に不活性な溶媒中、所望により炭酸カリウム等の無機塩基又はTEA等の有機塩基存在下、冷却下、室温乃至加温下又は還流下にてS<sub>N</sub>2型の置換反応をさせることにより行なわれる。求核試薬としては酢酸カリウム、アジ化ナトリウム、ナトリウムチオメキシド等のアニオン性化合物、あるいはアミン化合物等の塩基性化合物、塩化物イオン等が挙げられる。

化合物(XV)においてYがケトンの場合、化合物(VI)から第1製法に準じて導いたケトン化合物(XVII)を、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、臭素あるいは臭化水素と反応させる事でα-ブロモケトン化合物(XVIII)とし、この化合物(XVIII)に対し上記のS<sub>N</sub>2型置換反応を行なうことができる。得られた置換化合物は、以下に示す還元反応によりケトンを還元する事で(I-i)に導く事ができる。

求核試薬がS-低級アルキル基の場合、得られた化合物のチオアルキル基は酸化剤によりスルホキシド化合物、スルホン化合物へ特許文献1の第10製法に準拠して酸化できる。酸化剤としてより好ましくは、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素が用いられる。

#### 第5製法

[0031] [化15]



[0032] (式中、X<sub>2</sub>はハロゲンを示す。D環はピリジン又は置換されていてもよいイミダゾール

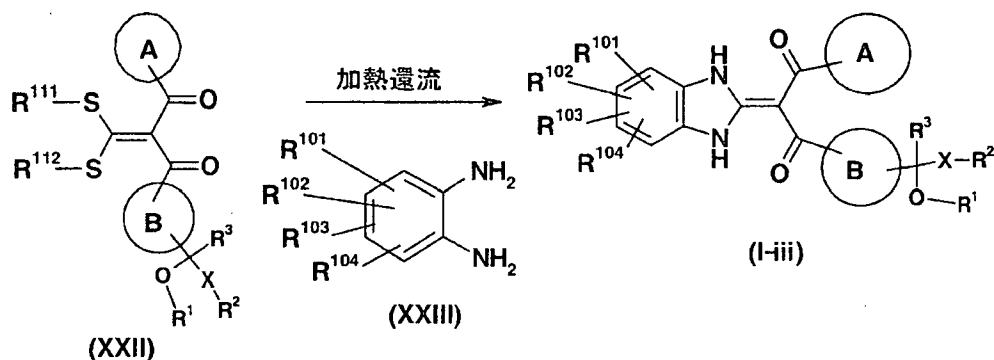
を意味する。)

本製法は、反応対応量のアルデヒド化合物(XIX)と、含窒素ハロアリアル化合物(XX)からn-ブチルリチウム等の有機塩基を用いて調製した有機リチウム化合物(XXI)とをTHF等の反応に不活性な溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至室温下で反応させ、ヒドロキシ化合物(I-ii)を得る方法である。

#### 第6製法

本製法は、ジチオアセタール化合物(XXII)とジアミン化合物(XXIII)とをEtOH等反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加温下、好ましくは加熱還流下、縮合反応することで行なわれる。

[0033] [化16]



[0034] (式中、 $\text{R}^{111}$ 、 $\text{R}^{112}$ は低級アルキルを示す。 $\text{R}^{111}$ 、 $\text{R}^{112}$ は結合して環を形成してもよい。また、B環上の置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。)

また、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その置換基の種類に基づく特徴を利用し、以下の公知の置換基変換方法を適用して製造することができる。

#### 1. 還元反応

ケトンの水酸基への還元、アジド基のアミノ基への還元、不飽和アルキル基の飽和アルキル基への還元等の反応は、特許文献1の第4製法に準拠して行なう事ができる。より好ましい方法として水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、又はリチウムアルミニウムヒドリド等の還元剤を用いる方法や、水素雰囲気下或いはギ酸アンモニウム等の水素供与剤存在下、パラジウム(Pd)、白

金(Pt)又はニッケル(Ni)等を用いて接触還元する方法が挙げられる。

## 2. 水酸基、アミノ基のアシル化反応

水酸基、アミノ基のアシル化反応は、ヒドロキシ化合物あるいはアミン化合物とその反応対応量の酸クロリド化合物あるいは酸無水物等とを、ジメチルアミノピリジン等の存在下若しくは非存在下、ジクロロメタン、DCE、ピリジン、THF又はTol等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下反応させることで行なわれる。または、ヒドロキシ化合物とその反応対応量のカルボン酸化合物とをWSCHCl、HOBT、CDI等の縮合剤やジメチルアミノピリジン等の反応促進剤、TEA等の有機塩基の存在下若しくは非存在下、DMF等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下反応させることでも行なわれる。水酸基が2つ以上存在する場合、適宜保護基を用いる事により所望の位置に選択的に反応を行なうこともできる。ジヒドロキシ化合物はCDI等を用いる事で、環状炭酸化合物(サイクリックカルボネート化合物)に導く事もできる。水酸基、アミノ基を複数有している化合物の場合は、その全てをアシル化しても良いし、また、一部をアシル化しても良い。

## 3. 加水分解反応

エステル化合物をヒドロキシ化合物およびカルボン酸化合物へ加水分解する反応は特許文献1の第8製法に準拠して行なう事ができる。より好ましくは、THF中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いることで行なわれる。

## 4. 1, 2-ジヒドロキシ化合物のアルデヒド化合物への変換

1, 2-ジヒドロキシ化合物を、アルデヒド化合物へと変換する反応は、過ヨウ素酸あるいはその塩、四酢酸鉛等の酸化剤を用いて、THF、水、メタノール等反応に不活性な溶媒中、1, 2-ジヒドロキシエチル基を酸化的に開裂させる事で行なわれる。得られたアルデヒド化合物は、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、特許文献1の第5製法に準拠した方法を用いる事により、アミン化合物に誘導する事ができる。

[0035] 本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作

を適用して行なわれる。

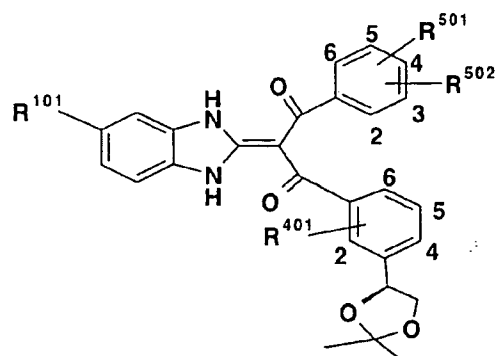
各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物の分離法(例えば、一般的な光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法、キラルカラム等を用い分取する方法等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

以上、本製造法と同様にして後述の実施例化合物の他に、下表の化合物が得られる。また当該下表中一部の化合物を得た。

なお、明細書中の略号は、以下の通りである。

FA:FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>; FN:FAB-MS(M-H)<sup>-</sup>; FAB-MSは高速原子衝撃イオン化質量分析法による測定値; ES+はESI+; ES-はESI-; EI:EI-MS; EI-MSは電子衝撃イオン化質量分析法による測定値; N1:NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)の特徴的ピーク δ ppm; N2:NMR(CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)の特徴的ピーク δ ppm; brs:ブロードなsinglet; mp:融点;(括弧)は再結晶溶媒; EA-Hは酢酸エチル-ヘキサン、EA-ET-Hは酢酸エチル-エーテル-ヘキサン、EtOHはエタノールから再結晶したことを示す; [α]<sub>D</sub>:25℃における旋光度(c:濃度(g溶質/100cm<sup>3</sup>) MeOH:測定溶媒); CN又はNC:シアノ; vin:ビニル; Ph:フェニル; Me:メチル; diMe:ジメチル; Et:エチル; iPr:イソプロピル; cPr:シクロプロピル; cBu:シクロブチル; nBu:ブチル; cHex:シクロヘキシル; Ac:アセチル; diCl:ジクロロ; diF:ジフルオロ; triF:トリフルオロ; diOH:ジヒドロキシ; Py:ピリジル; Py3:ピリジン-3-イル; Py4:ピリジン-4-イル; Py5:ピリジン-5-イル; dixr4:ジオキソラン-4-イル; Thiop:チオフェン; Thiop2:チオフェン-2-イル; Thiop3:チオフェン-3-イル; pheny:フェニレン; yl:イル; diyl:ジイル; oxal:シュウ酸塩; Rex:参考例; Rex No.:参考例番号; Ex:実施例; Ex No.:実施例番号; DATA:物理化学的性状

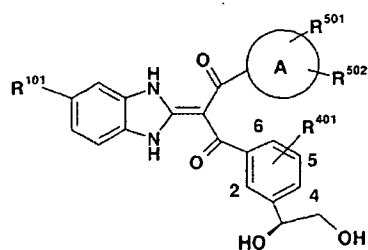
[0036] [表1]



No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>
P-1	H	H	3-F	H
P-2	H	2-F	3-F	H
P-3	H	2-F	3-CN	H
P-4	H	2-F	2-Me	H
P-5	H	2-F	3-Me	H
P-6	H	2-F	2-Cl	H
P-7	H	2-F	2-F	H
P-8	H	2-F	H	H
P-9	H	2-F	3-Cl	H
P-10	H	H	3-F	H
P-11	H	4-F	3-F	H
P-12	H	2-Me	3-F	H
P-13	F	2-F	3-F	H
P-14	H	2-F	3-MeO	H
P-15	H	4-F	3-F	5 - F
P-16	H	4-F	2-Cl	H

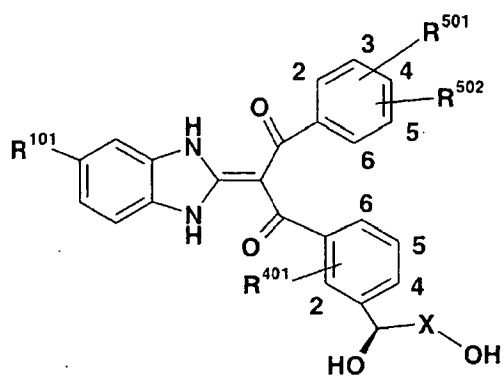
[0037] [表2]





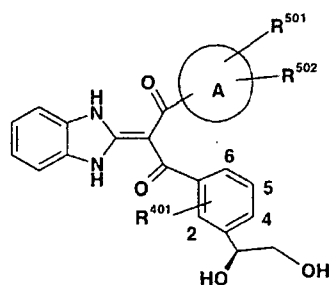
No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	A 環
P-17	H	2-nBu	3-F	H	Ph
P-18	H	4-F	H	H	Ph
P-19	H	2-MeO	3-F	H	Ph
P-20	H	2-Cl	3-F	H	Ph
P-21	H	2-Me	3-F	5-F	Ph
P-22	H	2-Me	3-Cl	H	Ph
P-23	H	2-Me	2-Cl	H	Ph
P-24	H	2-Me	3-Me	H	Ph
P-25	H	2-Me	H	H	Ph
P-26	H	2-Me	2-F	H	Ph
P-27	H	2-Cl	3-F	5-F	Ph
P-28	H	2-Cl	3-Cl	H	Ph
P-29	Py3CH <sub>2</sub> O	2-F	3-F	5-F	Ph
P-30	H	4-F	4-Cl	H	Ph
P-31	H	2-Cl	3-F	5-F	Ph
P-32	H	2-F	3-F	5-F	Ph
P-33	H	2-F	H	H	Py3
P-34	H	2-Cl	2-Cl	H	Ph
P-35	H	2-Cl	H	H	Ph
P-36	H	2-Cl	2-F	H	Ph
P-37	H	2-Cl	3-CN	H	Ph
P-38	H	4-F	H	H	Ph
P-39	H	4-F	3-Me	H	Ph
P-40	H	4-F	3-Br	H	Ph

[0038] [表3]



No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	X
P-41	H	H	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -
P-42	H	H	3-F	5-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
P-43	H	4-F	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -
P-44	H	2-F	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -
P-45	H	2-Me	3-F	5-F	-CH <sub>2</sub> -
P-46	H	H	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -
P-47	H	2-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -
P-48	H	2-nBu	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -
P-49	H	2-F	3-Cl	H	-CH <sub>2</sub> -
P-50	F	2-F	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -
P-51	H	2-F	3-CN	H	-CH <sub>2</sub> -
P-52	Py3CH <sub>2</sub> O	2-F	3-MeO	H	-CH <sub>2</sub> -

[0039] [表4]



No.	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	A 環
P-53	2-Me	2-Cl	H	Ph
P-54	2-F	3-Me	H	Ph
P-55	2-Cl	3-Cl	H	Ph
P-56	2-F	2-Me	H	Ph
P-57	4-F	2-Cl	H	Ph
P-58	4-F	3-Cl	H	Ph
P-59	2-MeO	3-F	H	Ph
P-60	2-Me	3-F	H	Ph
P-61	2-Cl	3-F	H	Ph
P-62	4-F	3-F	5-F	Ph
P-63	2-Me	3-Cl	H	Ph
P-64	2-F	2-Cl	H	Ph
P-65	2-Me	3-Me	H	Ph
P-66	2-F	3-MeO	H	Ph
P-67	2-Me	H	H	Ph
P-68	2-F	2-F	H	Ph
P-69	2-Me	2-F	H	Ph
P-70	2-Cl	3-F	5-F	Ph
P-71	4-F	4-Cl	H	Ph
P-72	2-Cl	3-Me	H	Ph
P-73	2-F	3-F	5-F	Ph
P-74	2-F	H	H	Py3
P-75	2-Cl	4-Cl	H	Ph
P-76	2-Cl	H	H	Ph
P-77	2-Cl	2-F	H	Ph
P-78	2-Cl	3-CN	H	Ph
P-79	2-Cl	H	H	Ph
P-80	4-F	3-Me	H	Ph
P-81	4-F	3-Br	H	Ph

本発明有効成分並びに本発明化合物又はその製薬学的に許容され得る塩は単独でも医薬として供しうるが通常1種又は2種以上の有効成分を、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これ

らは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、又は鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

#### [0040] [実施例]

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物を参考例に示す。

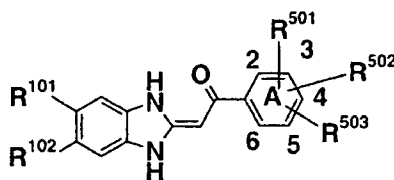
参考例1-1の化合物は公知化合物である。

##### 参考例1-2

2-メチル-1H-ベンズイミダゾール4.0gおよびTEA13.9mlをDiglyme40mlに溶解し、2-クロロ安息香酸クロリド17.5gを滴下した。反応混合物を100℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥及び濃縮後、橙色油状物質を得た。これをメタノール60mlに溶解し、モルホリン7.9mlを加えた後、3.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え1時間攪拌した。生じた析出物をろ取し、冷水で洗浄した後乾燥することで淡黄色粉末晶の1-(2-クロロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)エタノン(参考例1-2)6.1g(75%)を得た。ES+:271

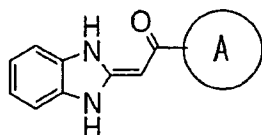
同様にして、表5及び表6に示す化合物を製造した。

[0041] [表5]



Rex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	DATA	Rex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	DATA
1-1	H	H	3-F	5-F	H	—	1-24	H	H	3-F	5-Br	H	FA:335:333(1:1)
1-2	H	H	2-Cl	H	H	ES+:271	1-25	H	H	3-F	5-Cl	H	FA: 289
1-3	H	H	2-F	H	H	FA: 255	1-26	H	H	3-Cl	4-F	H	FA: 289
1-4	H	H	2-Me	H	H	ES+:251	1-27	H	H	2-Cl	5-F	H	精製せず*
1-5	H	H	3-F	H	H	FA: 255	1-28	H	H	3-Br	4-F	H	FA:335:333(1:1)
1-6	H	H	3-CN	H	H	ES+:262	1-29	H	H	3-Cl	4-Cl	H	精製せず*
1-7	H	H	3-MeO	H	H	ES+: 567	1-30	H	H	2-F	3-F	H	FA: 273
1-8	H	H	3-Me	H	H	ES+:251	1-31	H	H	2-F	6-F	H	ES+:273
1-9	H	H	3-Cl	H	H	ES+:271, 273	1-32	H	H	3-F	4-F	H	FA: 273
1-10	H	H	3-MeOCO	H	H	N1: 3.91(3H, s), 6.08(1H, s)	1-33	H	H	3-Cl	5-Cl	H	FA: 305
1-11	H	H	3-vinyl	H	H	FA: 263	1-34	H	H	3-F	5-CF <sub>3</sub>	H	FA: 323
1-12	H	H	4-F	H	H	ES+:255	1-35	H	H	2-F	3-F	5-F	精製せず*
1-13	H	H	4-Cl	H	H	ES+:271, 273	1-36	H	H	3-F	4-F	5-F	FA: 291
1-14	H	H	4-Me	H	H	ES+:251	1-37	F	H	3-F	5-Cl	H	ES+:307
1-15	H	H	4-CN	H	H	FA:262	1-38	F	H	3-F	H	H	FA: 273
1-16	H	H	3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	ES+:323	1-39	F	H	3-F	5-F	H	FA:291
1-17	H	H	3-F	4-Cl	H	ES+:289	1-40	F	F	3-F	5-Cl	H	ES+:325
1-18	H	H	2-Me	3-F	H	ES+:269	1-41	F	F	3-F	5-F	H	ES+:309
1-19	H	H	2-MeO	5-F	H	ES+:285	1-42	F	H	3-F	5-F	H	ES+:307
1-20	H	H	3-Me	4-F	H	FA: 269	1-43	F	Cl	3-F	5-Cl	H	ES+:341
1-21	H	H	2-Me	5-Cl	H	FA: 285	1-44	F	Cl	3-F	5-F	H	ES+:325
1-22	H	H	2-Me	3-Me	H	ES+:265	1-50	H	H	3-Br	H	H	FA:316:314(1:1)
1-23	H	H	3-Me	5-Me	H	FA: 263							

[0042] [表6]



Rex No.	A 環	DATA
1-45	2-CF <sub>3</sub> -Py5	ES+: 306
1-46	Thiop2	ES+: 243
1-47	2-F-Py4	ES+: 256
1-48	2, 6-diCl-Py4	FA: 306
1-49	Thiop3	ES+: 243

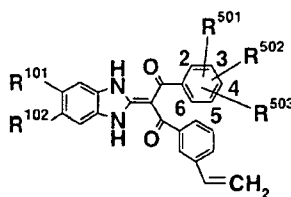
## [0043] 参考例2-1

3-ビニル安息香酸1.54gおよび触媒量のDMFを含む塩化メチレン溶液30ml中にシュウ酸クロリド3.8gを徐々に滴下し約2時間室温攪拌した後、適量のTolを注ぎ減圧留去することにより3-ビニル安息香酸クロリドを調製した。これを少量のDiglymeに溶解させ、別途予製した1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)エタノン0.82gおよびTEA1.4mlを含むdiglyme溶液5ml中に、70℃加温下にて徐々に滴下した。滴下後100℃まで加温し約25分間加熱させ、精製水0.1mlを添加後さらに175℃まで昇温させ約25分間加熱させた。重曹水を注ぎ酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)溶出部より黄色発泡体の1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-ビニルフェニル)プロパン-1, 3-ジオン0.83g(参考例2-1)(68%)を得た。

FA: 403

同様にして表7～9に示す化合物を製造した。

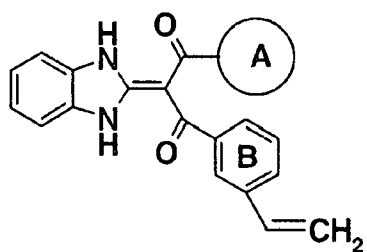
## [0044] [表7]



Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	DATA	Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>503</sup>	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	DATA
2-1	3-F	5-F	H	H	H	FA:403	2-22	3-Me	5-Me	H	H	H	ES+:395
2-2	2-Cl	H	H	H	H	ES+:401	2-23	3-F	5-Br	H	H	H	FA:465
2-3	2-F	H	H	H	H	ES+:385	2-24	3-F	5-Cl	H	H	H	FA:419
2-4	2-Me	H	H	H	H	ES+:381	2-25	3-Cl	4-F	H	H	H	FA:419
2-5	3-F	H	H	H	H	FA:385	2-26	2-Cl	5-F	H	H	H	ES+:419
2-6	3-CN	H	H	H	H	ES+:392	2-27	3-Br	4-F	H	H	H	ES+:463
2-7	3-OMe	H	H	H	H	FA:397	2-28	3-Cl	4-Cl	H	H	H	ES+:435
2-8	3-Me	H	H	H	H	ES+:381	2-29	2-F	3-F	H	H	H	ES+:403
2-9	3-Cl	H	H	H	H	ES+:401	2-30	2-F	6-F	H	H	H	ES+:403
2-10	3-MeOCO	H	H	H	H	ES+:425	2-31	3-F	4-F	H	H	H	精製せず
2-11	4-F	H	H	H	H	ES+:385	2-32	3-Cl	5-Cl	H	H	H	ES+:435, 437
2-12	4-Cl	H	H	H	H	ES+:401, 403	2-33	3-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	H	FA:453
2-13	4-Me	H	H	H	H	ES+:381	2-34	2-F	3-F	5-F	H	H	ES+:421
2-14	4-CN	H	H	H	H	ES+:392	2-35	3-F	4-F	5-F	H	H	FA:421
2-15	3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	H	H	ES+:453	2-36	3-F	5-Cl	H	F	H	ES+:437
2-16	3-F	4-Cl	H	H	H	ES+:419	2-37	3-F	5-F	H	F	H	ES+:421
2-17	2-Me	3-F	H	H	H	ES+:399	2-38	3-F	5-Cl	H	F	F	ES+:455
2-18	2-MeO	5-F	H	H	H	ES+:415	2-39	3-F	5-F	H	F	F	ES+:439
2-19	3-Me	4-F	H	H	H	ES+:399	2-40	3-F	5-F	H	Cl	H	精製せず
2-20	2-Me	5-Cl	H	H	H	ES+:415	2-41	3-F	5-Cl	H	F	Cl	ES+:471
2-21	2-Me	3-Me	H	H	H	ES+:395	2-42	3-F	5-F	H	F	Cl	ES+:455

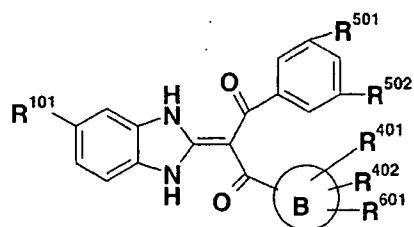
[0045] [表8]





Rex No.	A 環	DATA
2-44	2-CF <sub>3</sub> -Py5	ES+:436
2-45	Thiop2	ES+:373
2-46	2-F-Py4	ES+:386
2-47	2,6-diCl-Py4	ES+:436
2-48	Thiop3	ES+:373

[0046] [表9]



Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>601</sup> -B 環	R <sup>401</sup>	R <sup>402</sup>	R <sup>101</sup>	DATA
2-49	F	F	3-EtOCOCH=CH-Ph-	H	H	H	FA:475
2-50	F	H	3-ClCH <sub>2</sub> -Ph-	H	H	H	FA:407
2-51	F	F	3-ClCH <sub>2</sub> -Ph-	H	H	H	FA:425
2-52	F	H	3-Ac-Ph-	H	H	H	FN:399
2-53	F	F	3-Ac-Ph-	H	H	H	FA:419
2-54	F	F	5-Ac-Thiop2	H	H	H	FA:425
2-55	F	H	3-MeCH=CH-Ph-	2-F	H	H	FA:417
2-56	F	F	4-vin-Ph-	H	H	H	ES+:403
2-57	F	F	3-vin-Ph-	6-F	H	H	ES+:421
2-58	F	F	4-vin-Ph-	H	H	F	ES+:421
2-59	F	F	2-vin-Ph-	H	H	H	ES+:403
2-60	F	F	3-vin-Ph-	2-F	H	H	ES+:421
2-61	F	F	3-vin-Ph-	4-F	H	H	ES+:421
2-62	F	F	3-vin-Ph-	5-F	H	H	ES+:421
2-63	H	H	3-vin-Ph-	H	H	H	ES+:367
2-64	F	H	3-vin-Ph-	2-F	H	H	ES+:403
2-65	F	H	3-vin-Ph-	4-F	H	H	ES+:403
2-66	F	F		H	H	H	ES+:429
2-67	F	H		H	H	H	ES+:411
2-68	F	H	3-vin-Ph-	2-F	4-F	H	ES+:421

## [0047] 参考例3

4-クロロ-5-フルオロベンゼン-1, 2-ジアミン4.68gを含むエタノール溶液50ml中に、エタノール10mlに溶かしたオルト酢酸エチル4.96gを加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:1)溶出部より、5-クロロ-6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾールを2.10g(39%)得た。ES+:185

## 参考例4-1

テトラメチルピペリジン4.73mlを含むTHF溶液100mlに、 $-78^{\circ}\text{C}$ 下、1.59Mのn-ブチルリチウム-THF溶液17.62mlを滴下した。 $-10^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$ へ冷却し、THF20mlに溶かした2,4-ジフルオロ安息香酸 tert-ブチル5.00gを加え、1時間攪拌した。続いて、DMF7.23mlを滴下し1時間攪拌した後、酢酸5.34mlを加え室温へ昇温した。適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:1~10:1)溶出部より、2,4-ジフルオロ-3-ホルミル安息香酸 tert-ブチル(参考例4-1)5.65g(100%)を得た。

N2: 1.60(9H, s), 7.04(1H, m), 8.14(1H, m), 10.38(1H, s)

同様にして、以下の参考例4-2、4-3に示される化合物を得た。

参考例4-2 2-フルオロ-3-ホルミル安息香酸 tert-ブチル

FA:225

N2 1.62(9H, s) 7.32(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ) 8.08(2H, m) 10.42(1H, s)

参考例4-3 3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド

FA:225

[0048] 参考例5-1

メチルトリフェニルホスホニウムヨード8.13gを含むTHF溶液90mlに、 $-78^{\circ}\text{C}$ 下、1.59Mのn-ブチルリチウム-THF溶液9.50mlを滴下した。 $0^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$ へ冷却し、THF10mlに溶かした2,4-ジフルオロ-3-ホルミル安息香酸 tert-ブチル2.44gを加えた。40分後、室温へ昇温し1時間攪拌し、適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(50:1)溶出部より、2,4-ジフルオロ-3-ビニル安息香酸 tert-ブチル(参考例5-1)1.20g(50%)を得た。ES-:239

同様にして、以下の参考例5-2から5-5及び、表10に示される化合物を得た。

参考例5-2 2-フルオロ-3-プロペ-1-エン-1-イル安息香酸 tert-ブチル

EI:236、

参考例5-3 3-(シクロプロピリデンメチル)安息香酸 メチル

FA:189、

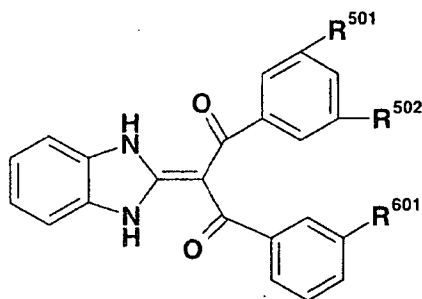
参考例5-4 2-メキシ-3-ビニル安息香酸 メチル

FA:193、

参考例5-5 1-ブロモ-2-フルオロ-3-ビニルベンゼン

FA:202

[0049] [表10]



Rex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>601</sup>	DATA
5-6	F	H	-CH=C(Me) <sub>2</sub>	FA: 413
5-7	F	H	-CH=CH(Me)	FA: 399
5-8	F	H	-CH=CHCN	FA: 410
5-9	F	H	-CH=CH-Ph	ES+:461
5-10	F	F	-C(=CH <sub>2</sub> )-Me	精製せず
5-11	F	H	-CH=CH-iPr	FA:427
5-12	F	H	-CH=CHCH <sub>2</sub> OMe	ES+:429
5-13	F	F	-CH=CH <sub>2</sub> Et	ES+:431
5-14	F	H	-CH=CHCH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	ES+:442
5-15	F	H	-CH=CH-cBu	ES+:439
5-16	F	F	-CH=CH-cHex	ES+:485
5-17	F	H	-CH=CH-cPr	FA:425

[0050] 参考例6-1

2, 4-ジフルオロ-3-ビニル安息香酸 tert-ブチル 1.33gを含むジクロロメタン溶液30ml中に、トリフルオロ酢酸4.27mlを加え、5時間攪拌した。溶媒留去後、適量の精製水および飽和重曹水溶液を注ぎ、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に1Mの塩酸水溶液をpH1になるまで加え、ジエチルエーテルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、2, 4-ジフルオロ-3-ビニル安息香酸(参考例6-1) 964mg(95%)を得た。

N2: 7.93(m, 1H), 6.98(m, 1H), 6.74(dd, 1H, J=12Hz, 18Hz), 6.11(dd, 1H, J=1Hz, 18Hz), 5.68(dd, 1H, J=1Hz, 12Hz)

同様にして、2-フルオロ-3-プロペ-1-エン-1-イル安息香酸(参考例6-2)を得た。

FN: 179

#### 参考例7-1

3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒド300mgおよびアセトン69  $\mu$ lを含むTHF溶液10ml中に、-78°C下、1.0Mのナトリウムヘキサメチレンジシラザン-THF溶液を滴下し、15分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:2)溶出部より、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1-ヒドロキシ-3-オキソブチル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン(参考例7-1) 184mg(53%)を得た。

ES+: 445

同様にして、1-{3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンゾイル}-2-ヒドロキシプロピルアセテート(参考例7-2)を得た。

ES+: 459

[0051] 参考例8

1-(3-アセチルフェニル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン 4.18gを含む酢酸溶液80ml中に臭素0.57mlを徐々に滴下後、25%臭化水素-酢酸溶液5mlを添加しそのまま約1時間室温撹拌した。減圧下にて溶媒留去して生じた残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルにて数回抽出後、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮することにより、 $\alpha$ -ブロモケトン中間体を得た。この中間体は精製することなくDMSO 50ml中に溶解させ、酢酸カリウム2.16gを添加後、約4時間室温撹拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出部より緑黄色発泡体2-{3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-オキソエチルアセテート2.62g(55%)を得た。FA:477

#### 参考例9

テトラブチルアンモニウムフルオリド7.8gとモレキュラーシーブ4A 24gを含むTHF溶液25mlをアルゴン雰囲気下室温にて12時間撹拌した。0℃に冷やした後、3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒド300mgとジフェニル(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスフィンオキシド1.7gを含むTHF溶液20mlを滴下した。室温で5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を水洗、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)溶出部より黄色粉末の2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[(1Z)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン201mg(57%)を得た。FA:453

#### [0052] 参考例10-1

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン2.1

1gを含むジクロロメタン溶液20ml中に、二酸化マンガン13.55gを加え、4.5時間攪拌した。セライトろ過、濃縮の後、生じた残渣をヘキサン-酢酸エチルにより結晶化し、3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒド(参考例10-1) 1.09g(52%)を得た。FA:405

同様にして、1-[3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イルプロパン-1,3-ジオン(参考例10-2)を得た。FA:344

#### 参考例11-1

3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチル 5.46gをTHF100mlに溶解し、0℃に冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液 40.8mlをゆっくり加えた。室温に昇温し、さらに17時間攪拌した。THFを留去した後、残渣を0℃に冷却し、PH3-4になるまで酢酸をゆっくり加えた。ジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮し、Tolで3回共沸することにより、3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸(参考例11-1) 4.66g(95%)を得た。FN:239

同様にして表11に示される参考例11-2から参考例11-13の化合物を製造した。なお、参考例11-6から11-12の化合物は、対応する光学活性な原料を用いて製造した。

#### 参考例12-1

1-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン) プロパン-1,3-ジオン 100mgを含むDMSO溶液2ml中に酢酸カリウム35mgを添加後、室温下にて約2日間攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2)溶出部より黄色油状物 90mgを得た。これを0℃にて少量の酢酸エチル-ヘキサン(1:3)から結晶化させることにより、黄色結晶の3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ

ー2H-ベンズイミダゾールー2-イリデン)ー3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート(参考例12-1)68mg(64%)を得た。FA:449

同様にして3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾールー2-イリデン)ー3-(3-フルオロフェニル)ー3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート(参考例12-2)を得た。FA:431

[0053] 参考例13

3-{3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)ー2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾールー2-イリデン)ー3-オキソプロパノイル]フェニル}アクリル酸 エチル 1.2gを含むTHF溶液25 mlをアルゴンガス気流下ー78℃まで冷却し、1.0M ジイソブチルアルミニウム ヒドリド-Tol溶液5.5mlを徐々に滴下後、0℃にて約2時間攪拌した。再度ー78℃まで冷却し同量の還元剤を滴下後、徐々に室温まで升温させ約40分間攪拌させた。反応液をー30℃以下まで冷却し、少量のメタノールおよび精製水を添加して生じた不溶物を適量の酢酸エチルとともに洗浄し濾去した。濾液の分液操作により得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチルーヘキサン(1:1)溶出部より黄色発泡体の1-(3, 5-ジフルオロフェニル)ー2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾールー2-イリデン)ー3-[3-(3-ヒドロキシプロプー1-エンー1-イル)フェニル] プロパンー1, 3-ジオン0.58g(53%)を得た。FA:433

参考例14

3-ヨード安息香酸7.44gおよびアクリル酸エチル3.9mlを含むアセトニトリル溶液50ml中に、酢酸パラジウム104mgおよびTEA5mlを順次添加後、封管中100℃下にて約12時間加熱させた。放冷後、適量のメタノールおよび酢酸エチルで洗浄しながら触媒を濾去し、濾液を減圧留去した。生じた粗結晶を少量のエタノールにて再結晶化することにより、白色結晶の3-(3-エトキシー3-オキソプロプー1-エンー1-イル)安息香酸5.82g(88%)を得た。FA:221

参考例15-1

4-(3-ブロモフェニル)ー2, 2-ジメチルー1, 3-ジオキササン1gをTHF18mlに



溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウム1.57Mヘキサン溶液2.35mlを1時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに30分攪拌した。 $-78^{\circ}\text{C}$ にて炭酸ガスを過剰量加えた後、室温に昇温した。塩化アンモニウム水溶液を反応液に注ぎクロロホルム-メタノール(5:1)で10回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル)安息香酸(参考例15-1)550mg(63%)を得た。FA:237

同様にして 4-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランより2-ブチル-3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)安息香酸 (5%)(参考例15-2)を得た。FN:277

[0054] 参考例16-1

3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロ安息香酸 エチル5.71gを2,2-ジメトキシプロパン30mlに溶解し、 $p$ -トルエンスルホン酸一水和物476mgを加え室温下30分攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、3-[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]-2-フルオロ安息香酸 エチル(参考例16-1)5.46g(81%)を得た。FA:269

同様にして対応する光学活性な原料を用いて以下の参考例16-9及び、表11に示される参考例16-2から参考例16-8の化合物を製造した。

参考例16-9 (4R)-4-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン

FA:276

参考例17-1

3-ブromo-2-フルオロ安息香酸 エチル12.76gをTol50mlに溶解し、トリブチル(ビニル)スズ15.8ml、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム236mgおよびトリ-tert-ブチルホスフィン10wt%ヘキサン溶液1.25mlを順次添加し、アルゴン雰囲気下室温にて13時間攪拌した。ジエチルエーテル300mlで希釈後、フッ化カリ

ウム25gと精製水5mlを加えて30分間攪拌し、桐山ロートで不溶物をろ過した後、母液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝40：1）にて精製し、2-フルオロ-3-ビニル安息香酸 エチル（参考例17-1）10.3g（97%）を得た。

同様にして表11に示される参考例17-2から参考例17-5の化合物を製造した。

#### 参考例18-1

AD-mix-ベータ74.3gをtert-ブタノール265mlと精製水265mlの混合溶媒に加え、室温にて30分かけて溶解した。0℃に冷却した後、2-フルオロ-3-ビニル安息香酸 エチル10.3gを加え3.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム79.6gを加え室温下30分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）にて精製し、3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロ安息香酸 エチル（参考例18-1）5.71g（47%）を得た。FA：229

同様にして以下の参考例18-8及び、表11に示される参考例18-2から参考例18-7の光学活性な化合物を製造した。

また、AD-mix-アルファを用い、同様の合成を行うことにより、(1S)-1-フェニルエタン-1,2-ジオール誘導体を製造した。

参考例18-8 (1R)-1-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1,2-ジオール

FA：236

#### [0055] 参考例19

3-ブロモ-2-クロロ安息香酸2.70gのDMF溶液(30ml)にヨウ化メチル1.10mlと炭酸カリウム2.38gを室温にて順次加え、1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで希釈した。分液操作後、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル：n-ヘキサン(100：3)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し3-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチル2.26g(79%)を得た。FA：250

## 参考例20

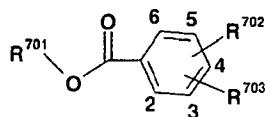
N, N-ジイソプロピルアミン0.72mlを含む無水THF溶液をアルゴンガス気流化にて約 $-70^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、1.54M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液3.3mlを滴下後、反応液を約 $-15^{\circ}\text{C}$ まで昇温させた。再度、反応液を約 $-70^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、3-アセチルピリジン0.54mlを添加後、同温度にて約30分間攪拌、続いて3-((4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド1.1gを含む無水THF溶液5mlを徐々に滴下した。 $-70^{\circ}\text{C}$ にて約20分間さらに約 $-30^{\circ}\text{C}$ にて約3時間攪拌した後、適量の0.2M塩酸水を注ぎ酢酸エチルにて数回抽出操作を行なった。有機層を飽和食塩水にて洗浄、続いて無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒留去により生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離・精製し、酢酸エチル-ヘキサン(7:3)溶出部より、無色油状物の3-[3-((4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル-プロパン-1-オン 0.77g(45%)を得た。

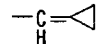
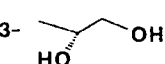
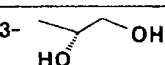
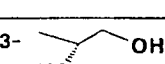
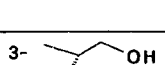
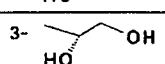
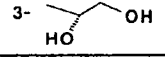
FA:346

## 参考例21

1-[3-((4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1, 3-ジオン 0.38gおよびフッ化カリウム1.3gを含むDMF4ml中に二硫化炭素0.1gを添加し、密閉条件下、約2.5時間室温攪拌し、ヨウ化メチル0.16mlを添加後さらに同条件にて約1時間攪拌した。反応液に適量の精製水を注ぎ、酢酸エチルにて数回抽出し得られた有機層を飽和食塩水および無水硫酸マグネシウムにて順次、洗浄および乾燥させた。溶媒留去により生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離・精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)溶出部より、黄色油状物の2-[ビス(メチルスルファニル)メチレン]-1-[3-((4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1, 3-ジオン0.14g(49%)を得た。ES+:448

[0056] [表11]



Rex No.	R <sup>701</sup>	R <sup>702</sup>	R <sup>703</sup>	DATA
11-2	H	2-F	5-vin	FN:165
11-3	H	2-F	3-vin	FN:165
11-4	H	4-F	3-vin	FN:165
11-5	H	3-F	5-vin	FN:165
11-6	H	2-Me	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	ES-235
11-7	H	H	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	ES-221
11-8	H	H	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	ES-221
11-9	H	2-F	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FN:239
11-10	H	4-F	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:241
11-11	H	2-OMe	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	ES-251
11-12	H	2-Cl	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:257
11-13	H	H	3- 	FN:173
16-2	Et	2-Me	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	EI:264
16-3	Me	H	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:237
16-4	Me	H	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:237
16-5	Et	2-F	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:269
16-6	Et	4-F	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:269
16-7	Me	2-OMe	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:267
16-8	Me	2-Cl	3-[(2,2-diMe)-1,3-dixr4]	FA:271
17-1	Et	2-F	3-vin	EI:194
17-2	Et	4-F	3-vin	FA:195
17-3	Et	3-F	5-vin	EI:194
17-4	Et	2-Me	3-vin	N2:7.44(3H, m), 7.01(1H, dd, J=11Hz, 17Hz), 5.59(1H, dd, J=1Hz, 17Hz), 5.35(1H, dd, J=1Hz, 11Hz), 4.36(2H, q, J=7Hz), 2.51(3H, s), 1.39(3H, t, J=7Hz)
17-5	Me	2-Cl	3-vin	FA:197
18-2	Et	2-Me	3- 	N2:7.42(3H, m), 5.09(1H, m), 4.33(2H, q, J=7Hz), 3.58(4H, m), 2.42(3H, s), 1.37(3H, t, J=7Hz)
18-3	Me	H	3- 	N2:8.00(2H, m), 7.50(2H, m), 4.89(1H, m), 3.92(3H, s), 3.73(2H, m), 2.87(1H, d, J=3Hz), 2.29(1H, m)
18-4	Me	H	3- 	N2:8.00(2H, m), 7.51(2H, m), 4.89(1H, m), 3.92(3H, s), 3.73(2H, m), 2.83(1H, d, J=3Hz), 2.25(1H, m)
18-5	Et	4-F	3- 	FA:229
18-6	Me	2-OMe	3- 	FA:227
18-7	Me	2-Cl	3- 	FA:231

## [0057] 実施例1-1

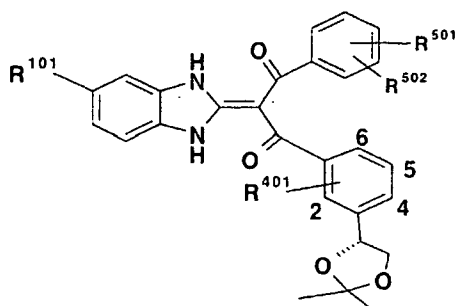
(1) チオニルクロリド0.80ml, 1H-ベンゾトリアゾール1.31gの攪拌溶液にジクロロメタン5mlを加え、酸クロリド化試薬を調製した。続いて、(4R)-3-(2,2-ジメチ

ル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)安息香酸1.96gを含むジクロロメタン溶液90ml中に、上記で調製した試薬を加え、10分間室温で攪拌した。生成した塩酸塩をろ過後、ろ液に無水硫酸マグネシウムを加えた。ろ過、濃縮の後、酸クロリド化合物を得た。

(2) 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)エタノール933mgおよびTEA1.28mlを含むDiglyme溶液10ml中に、70℃下、Diglyme10mlに溶かした(1)で得られた酸クロリド化合物を滴下した。続いて、100℃へ昇温し精製水を66μl加えた後、40分間加熱還流した。室温へ冷却後、適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1)溶出部より、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン(実施例1-1)を1.68g(100%)得た。

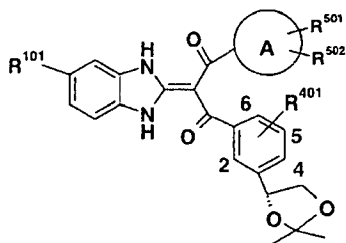
同様にして対応する光学活性な原料を用い、表12から表13に示される化合物を製造した。

[0058] [表12]



Ex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	DATA
1-1	H	H	3-F	H	ES+:459
1-2	H	2-F	3-F	H	FA:477
1-3	H	2-F	3-CN	H	FA:484
1-4	H	2-F	2-Me	H	FA:473
1-5	H	2-F	3-Me	H	FA:473
1-6	H	2-F	2-Cl	H	ES+:493
1-7	H	2-F	2-F	H	FA:477
1-8	H	2-F	H	H	FA:459
1-9	H	2-F	3-Cl	H	FA:493
1-10	H	H	3-F	H	精製せず
1-11	H	4-F	3-F	H	精製せず
1-12	H	2-Me	3-F	H	精製せず
1-13	F	2-F	3-F	H	精製せず
1-14	H	2-F	3-MeO	H	精製せず
1-15	H	4-F	3-F	5-F	精製せず
1-16	H	4-F	2-Cl	H	精製せず

[0059] [表13]



Ex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	A環	DATA
1-17	H	2-nBu	3-F	H	Ph	FA:515
1-18	H	4-F	H	H	Ph	ES+:419
1-19	H	2-MeO	3-F	H	Ph	FA:489
1-20	H	2-Cl	3-F	H	Ph	ES+:493
1-21	H	2-Me	3-F	5-F	Ph	ES+:491
1-22	H	2-Me	3-Cl	H	Ph	ES+:489
1-23	H	2-Me	2-Cl	H	Ph	ES+:489
1-24	H	2-Me	3-Me	H	Ph	ES+:469
1-25	H	2-Me	H	H	Ph	ES+:455
1-26	H	2-Me	2-F	H	Ph	ES+:473
1-27	H	2-Cl	3-F	5-F	Ph	ES+:511
1-28	H	2-Cl	3-Cl	H	Ph	ES+:509
1-29	Py3CH <sub>2</sub> O	2-F	3-F	5-F	Ph	FA:602
1-30	H	4-F	4-Cl	H	Ph	ES+:493
1-31	H	2-Cl	3-F	5-F	Ph	N1: 1.40(6H, m), 2.15(3H, s) 4.39(2H, m), 5.17(1H, m), 7.03(7H, m), 7.32(2H, dt, J=3 Hz, 9Hz), 7.78(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.20(2H, brs)
1-32	H	2-F	3-F	5-F	Ph	FA:495
1-33	H	2-F	H	H	Py3	FA:460
1-34	H	2-Cl	2-Cl	H	Ph	ES+:509
1-35	H	2-Cl	H	H	Ph	ES+:475
1-36	H	2-Cl	2-F	H	Ph	ES+:493
1-37	H	2-Cl	3-CN	H	Ph	ES+:500
1-38	H	4-F	H	H	Ph	ES+:459
1-39	H	4-F	3-Me	H	Ph	ES+:473
1-40	H	4-F	3-Br	H	Ph	ES+:539

## [0060] 実施例2-1

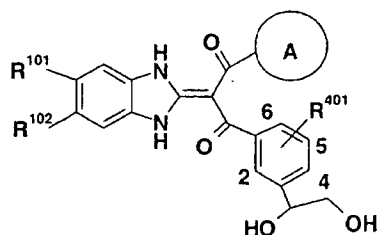
N-メチルモルホリン-N-オキシド 72mgを含むTHF(12ml)-精製水(3ml)溶液中に、0.08M四酸化オスミウム-t-ブタノール溶液0.5mlおよび1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-ビニルフェニル)プロパン-1,3-ジオン 0.82gを順次添加後、室温下にて約2時間攪拌させた。反応液を約1/4量まで濃縮し、適量の亜硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸マ

グネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム-メタノール(80:1)溶出部より淡黄色結晶の1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン(実施例2-1)0.83g(69%)を得た。

同様にして表14から17に示される化合物を製造した。

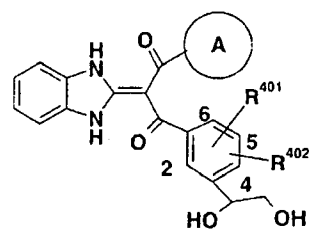
[0061] [表14]





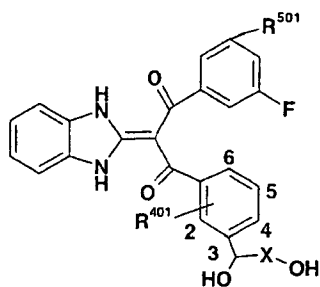
Ex No.	R <sup>101</sup>	R <sup>102</sup>	R <sup>401</sup>	A 環	DATA
2-1	H	H	H	3,5-diF-Ph	FA: 437
2-2	H	H	H	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	FA: 487
2-3	H	H	H	3-Cl-5-F-Ph	FA: 453
2-4	H	H	H	3,4,5-triF-Ph	FA: 455, N1: 3.28(2H, m), 4.43(1H, dd, J=4Hz, 6Hz), 4.72(1H, t, J=6Hz), 5.20(1H, d, J=4Hz), 7.20(8H, m), 7.75(2H, m), 13.12(2H, s), mp:139-140°C (EA-H)
2-5	F	H	H	3,5-diF-Ph	FA:455
2-6	F	F	H	3,5-diF-Ph	FA:473
2-7	H	H	H	3-F-Ph	FA:419
2-8	H	H	H	3,5-diCl-Ph	FA:469
2-9	H	H	H	3,4-diF-Ph	FA:437
2-10	H	H	H	2,6-diCl-Py4	FA:470
2-11	H	H	H	2,6-diF-Ph	FA:437
2-12	F	Cl	H	3,5-diF-Ph	FA:489
2-13	H	H	H	4-F-Ph	FA:419
2-14	F	H	H	3-Cl-5-F-Ph	FA:471
2-15	H	H	H	3-MeO-Ph	FA:431
2-16	H	H	H	3-Cl-4-F-Ph	FA:453
2-17	H	H	H	4-CN-Ph	FA:426
2-18	H	H	H	3-Br-5-F-Ph	FA:497, 499(1:1)
2-20	H	H	6-F	3,5-diF-Ph	FA:455, N1:4.40(1H, t, J=6Hz), 4.73(1H, m), 5.22(1H, m), 6.77(1H, t, J=9Hz), 6.87(2H, m), 6.95(1H, m), 7.10(1H, m), 7.16(1H, m), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp:128-129°C (EA-H)
2-21	H	H	H	2-Cl-Ph	FA:435
2-22	H	H	H	Thiop3	FA:407
2-23	H	H	H	3,5-diMe-Ph	FA:429
2-24	H	H	H	2,3-diMe-Ph	FA:429
2-25	H	H	H	2-F-Py4	FA:420
2-26	H	H	H	Thiop2	FA:407
2-28	Cl	H	H	3,5-diF-Ph	FA:471
2-29	F	Cl	H	3-Cl-5-F-Ph	FA:505
2-31	H	H	H	3-MeOCO-Ph	FA:459
2-32	H	H	H	3-Cl-6-Me-Ph	FA:449
2-33	H	H	H	4-F-3-Me-Ph	FA:433
2-34	F	F	H	3-Cl-5-F-Ph	FA:489
2-35	H	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Py5	FA:470
2-36	H	H	H	3-N(Me) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -Ph	FA:508

[0062] [表15]



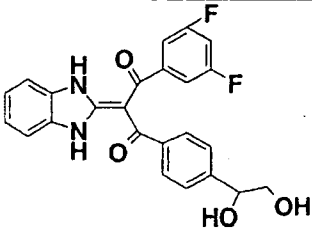
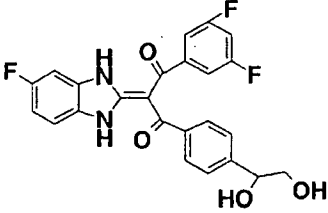
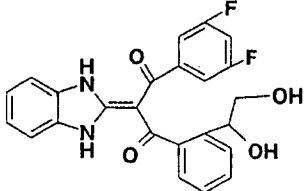
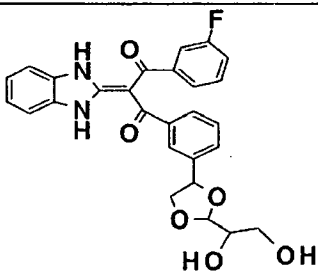
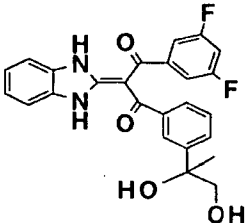
Ex No.	A 環	R <sup>401</sup>	R <sup>402</sup>	DATA
2-37	3,5-diF-Ph	2-F	H	FA:455, N1:3.15(1H, m), 3.32(1H, m), 4.64(1H, m), 4.79(1H, m), 5.26(1H, m), 6.92(4H, m), 7.11(1H, t, J=6Hz), 7.27(1H, t, J=6Hz), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:218-219° C (EA-H)
2-38	3,5-diF-Ph	4-F	H	FA:455, N1:3.24(2H, m), 4.68(1H, m), 4.84(1H, t, J=6Hz), 5.38(1H, d, J=5Hz), 6.89(3H, m), 6.96(1H, m), 7.29(3H, m), 7.44(1H, m), 7.73(2H, m), 13.09(2H, s), mp:202-203° C (EA-H)
2-39	3,5-diF-Ph	5-F	H	FA:455
2-40	3-F-6-MeO-Ph	H	H	FA:449
2-41	3-F-2-Me-Ph	H	H	FA:433
2-42	3-Me-Ph	H	H	FA:415
2-43	4-Cl-3-F-Ph	H	H	FA:453
2-44	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	H	FA:487
2-45	3-CN-Ph	H	H	FA:426
2-46	3-Br-4-F-Ph	H	H	FA:497, 499(1:1)
2-47	3,4-diCl-Ph	H	H	FA:469
2-48	2,3,5-triF-Ph	H	H	FA:455 N1:4.44(1H, m), 4.72(1H, t, J=6Hz), 5.18(1H, d, J=4Hz), 6.89(1H, m), 7.15(4H, m), 7.32(3H, m), 7.76(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 13.19(2H, s), mp:127-129°C (EA-H)
2-49	Ph	H	H	FA:401
2-50	3-Cl-Ph	H	H	FA:435
2-51	4-Cl-Ph	H	H	FA:435
2-52	2-Me-Ph	H	H	FA:415
2-53	4-Me-Ph	H	H	FA:415
2-54	3-F-Ph	2-F	H	FA:437
2-55	3-F-Ph	4-F	H	FA:437
2-56	2-Cl-5-F-Ph	H	H	FA:453
2-57	2-F-Ph	H	H	FA:419
2-58	2,3-diF-Ph	H	H	FA:437 N1:4.42(1H, m), 4.69(1H, t, J=6Hz), 5.14(1H, d, J=4Hz), 7.10(9H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s) ; mp:129-131° C (EA-H)
2-59	3-F-Ph	2-F	4-F	FA:455

[0063] [表16]



Ex No.	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	X	DATA
2-60	H	F	1,1-cPr-diyl	FA:463
2-61	H	F	—CH(COOEt)—	FA:509
2-62	H	F	—CH(OH)CH <sub>2</sub> —	FA:467, N1: 2.97(1H, m), 3.31(2H, m), 4.42(2H, m), 4.50(1H, d, J=6Hz), 5.01(1H, d, J=6Hz), 6.92(3H, m), 7.14(3H, m), 7.31(3H, m), 7.73(2H, m), 13.07(2H, s), mp: 187–188°C (EA-H)
2-63	H	H	1,1-cPr-diyl	FA:445
2-64	H	H	—C(Me) <sub>2</sub> —	FA:447
2-65	H	H	—CH(Me)—	FA:433, N1: 0.70(3H, m), 3.53(1H, m), 4.24(1H, m), 4.51(1H, m), 5.05(1H, m), 6.90(1H, m), 7.16(9H, m), 7.72(2H, m), 13.06(2H, s), mp: 122–123°C (EA-H)
2-66	H	H	—CH(CN)—	FA:444
2-67	H	H	—CH(Ph)—	FA:495
2-68	H	H	—CH(i-Pr)—	ES+:461
2-69	H	H	—CH(MeOCH <sub>2</sub> )—	ES+:463
2-70	H	F	—CH(Et)—	ES+:465
2-71	H	H	—CH[N(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ]	FA:476
2-72	H	H	—CH(cBu)—	FA:473
2-73	H	F	—CH(cHex)—	FA:519
2-74	H	H	—CH(cPr)—	FA:459
2-75	2-F	H	—CH(Me)—	FA:451
2-76	H	H	—CH(CF <sub>3</sub> )—	FA:487

[0064] [表17]

Ex No.	STR	DATA
2-19		ES+:437
2-27		FA:455
2-30		FA:437
2-77		ES+:491
2-78		FA:451

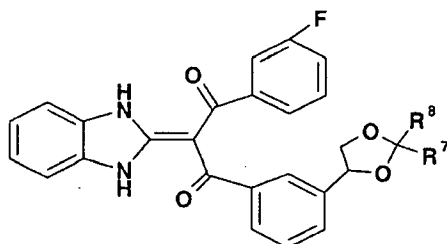
## [0065] 実施例3-1

2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-1-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン  
 0. 21gおよびオルト酢酸メチル 0. 3gを含むTHF溶液6ml中にピリジニウム p-トルエンスルホナート63mgを添加後、室温下にて約30分間攪拌させた。溶媒留去後、残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムに

て乾燥および濃縮させた。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出部より淡黄色発泡体の2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン(実施例3-1)162mg(68%)を得た。

同様に、表18に示される化合物を製造した。

[0066] [表18]



Ex No.	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	DATA
3-1	MeO	Me	FA:475, N1:1.55(3H, s), 3.28(3H, m), 3.41(1H, m), 4.32(1H, m), 5.07(1H, m), 6.92(1H, m), 7.10(5H, m), 7.30(4H, m), 7.74(2H, m), 13.13(2H, s).
3-2	MeO	H	FA:461, N1:3.30(3H, m), 3.43(1H, m), 4.31(1H, m), 5.05(1H, m), 5.95(1H, m), 6.91(1H, m), 7.09(5H, m), 7.29(4H, m), 7.74(2H, m), 13.13(2H, s).
3-3	vin	H	FA:457
3-4	EtO	Et	FA:503

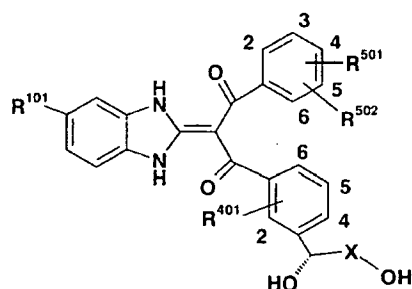
[0067] 実施例4-1

2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン1.68gを含むメタノール溶液20ml中にp-トルエンスルホン酸1水和物560mgを加え、18時間室温で攪拌した。適量の精製水および飽和重曹水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1~1:3)溶出部より、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン(実施例4-1)640mg(42%)を得た。なお、実施例4-11は以下の方法により製造した。

3-(2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]-2-フルオロフェニル}-3-オキソプロパノイル)ベンゾニトリル 140mgを酢酸-水(4:1)5mlに溶解し、3時間50℃で攪拌した。溶媒を溜去し、更にTolを用い共沸した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:0~9:1)溶出部より得た泡状物質を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで、3-(2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル}-3-オキソプロパノイル)ベンゾニトリル(実施例4-11)105mg(82%)を得た。

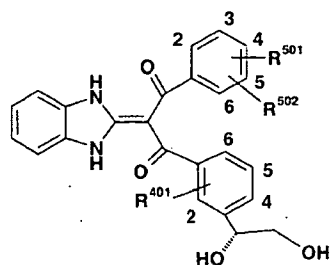
同様にして、AD-mix-ベータを用い合成したジヒドロキシ化合物から導いた、対応する光学活性な原料を用い、表19から21に示される化合物を製造した。

[0068] [表19]



Ex No.	R <sup>401</sup>	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	X	R <sup>101</sup>	Salt	DATA
4-1	H	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:419 N1:4.40(1H, m), 4.68(1H, t, J=6Hz), 5.15(1H, d, J=4Hz), 7.10(10H, m), 7.73(2H, m), 13.09(2H, s), mp: 190-191°C (EA-H)
4-2	H	3-F	5-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	-	FA:451
4-3	4-F	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:437 N1:4.66(1H, m), 4.82(1H, t, J=6Hz), 5.37(1H, d, J=5Hz), 7.14(9H, m), 7.73(2H, m), 13.08(2H, s), mp: 127-128°C (EA-H)
4-4	2-F	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:437, N1:3.11(1H, m), 3.31(1H, m), 4.62(1H, m), 4.77(1H, t, J=6Hz), 5.23(1H, d, J=4Hz), 6.92(2H, m), 6.99(1H, m), 7.09(3H, m), 7.19(1H, m), 7.31(2H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp: 197-198°C (EA-H)
4-5	2-Me	3-F	5-F	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:451 N1:2.34(3H, s), 3.50(2H, m), 4.95(1H, m), 6.48(1H, m), 6.73(2H, m), 6.98(2H, m), 7.29(1H, m), 7.40(2H, m), 7.53(2H, m), 12.70(1H, brs), 13.10(1H, brs), mp:228-229°C (EtOH)
4-6	H	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:419
4-7	2-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:419
4-8	2-nBu	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:475 N1:0.90(3H, t, J=7Hz), 1.17(4H, m), 1.83(1H, m), 2.29(1H, m), 2.93(1H, m), 3.06(1H, m), 4.55-4.63(1H, m), 4.71(1H, t, J=6Hz), 5.00(1H, m), 6.79-6.94(5H, m), 7.04(1H, m), 7.14(1H, m), 7.29(2H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.75(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.10(2H, s), mp: 132-133°C (EA-H)
4-9	2-F	3-Cl	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:453 N1:4.63(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.24(1H, d, J=4Hz), 7.12(9H, m), 7.76(2H, m), 13.18(2H, s), mp: 139-140°C (EA-H)
4-10	2-F	3-F	H	-CH <sub>2</sub> -	F	-	FA: 455, N1:3.11(1H, m), 3.32(1H, m), 4.62(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.23(1H, d, J=5Hz), 6.95(3H, m), 7.10(3H, m), 7.19(2H, m), 7.54(1H, m), 7.72-7.75(1H, m), 13.22(2H, s), mp: 208-209°C (EA-H)
4-11	2-F	3-CN	H	-CH <sub>2</sub> -	H	-	FA:444
4-12	2-F	3-MeO	H	-CH <sub>2</sub> -	Py3CH <sub>2</sub> O	oxal	ES+:562

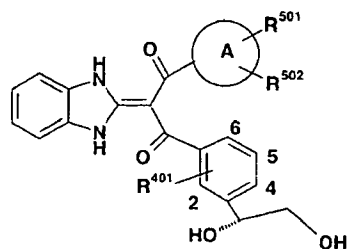
[0069] [表20]



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>401</sup>	DATA
4-13	2-Cl	H	2-Me	FA:449
4-14	3-Me	H	2-F	FA:433
4-15	3-Cl	H	2-Cl	ES+:469 N1:2.93(1H, m), 4.76(2H, m), 5.33(1H, m), 7.09(6H, m), 7.25(1H, m), 7.33(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 7.77(2H, dt, J=3Hz, 9Hz) 13.24(2H, brs), mp:134-136°C (EA-ET-H)
4-16	2-Me	H	2-F	FA:433
4-17	2-Cl	H	4-F	FA:453 N1:4.66(1H, m), 4.81(1H, m), 5.34(1H, d, J=5Hz), 6.77(1H, m), 7.01(3H, m), 7.16(2H, m), 7.32(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.42(1H, m), 7.75(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 13.20(2H, s) mp:135-137° C(EA-H)
4-18	3-Cl	H	4-F	FA:453 N1:3.26(2H, m), 4.67(1H, m), 5.35(1H, m), 6.86(1H, m), 7.08(1H, m), 7.23(6H, m), 7.45(1H, m), 7.75(2H, m) 13.08(2H, s).
4-19	3-F	H	2-MeO	FA:449
4-20	3-F	H	2-Me	FA:433 N1:4.61(1H, brs), 4.71(1H, t, J=6Hz), 5.02(1H, brs), 6.99(7H, m), 7.31(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:139-141° C(EA-H)
4-21	3-F	H	2-Cl	FA:453 N1:2.91(1H, m), 4.78(2H, m), 5.34(1H, m), 6.98(6H, m), 7.24(1H, m), 7.33(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 7.77(2H, dt, J=3Hz, 9Hz) 13.25(2H, brs), mp: 125-127°C (EA-H)
4-22	3-F	5-F	4-F	FA:455 N1:4.68(1H, m), 4.85(1H, m), 5.40(1H, d, J=4Hz), 6.95(4H, m), 7.30(3H, m), 7.45(1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 7.74(2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 13.10(2H, s), mp:147-149° C(EA-H)
4-23	3-Cl	H	2-Me	ES+:449 N1: 2.31(3H, s), 3.32(1H, m), 3.58(1H, m), 4.92(1H, m), 7.00(4H, m), 7.12(2H, m), 7.23(1H, m), 7.38(2H, m), 7.51(2H, m), 12.70(1H, brs), 13.10(1H, brs)
4-24	2-Cl	H	2-F	FA:453
4-25	3-Me	H	2-Me	FA:429 N1:2.18(3H, s), 2.26(3H, s), 3.47(2H, m), 4.85(1H, m), 6.94(5H, m), 7.17(1H, m), 7.36(2H, m), 7.50(2H, m), mp: 196-197°C (EA-H)
4-26	3-MeO	H	2-F	FA:449
4-27	H	H	2-Me	ES+:415

[0070] [表21]





Ex No.	A 環	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>401</sup>	DATA
4-28	Ph	2-F	H	2-F	FA:437
4-29	Ph	2-F	H	2-Me	ES+:433, N1:2.23(3H, s), 3.46(2H, m), 4.93(1H, m), 6.62(1H, m), 6.82(1H, m), 7.12(5H, m), 7.41(1H, m), 7.52(1H, m), 13.10(2H, m) mp: 215-217°C (EA-H)
4-30	Ph	3-F	5-F	2-Cl	ES+:471 N1: 2.98(1H, m), 4.81(2H, m), 5.48(1H, m), 6.87(3H, m), 7.09(2H, m), 7.29(3H, m) 7.75(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.27(2H, brs), mp: 126-129°C (EA-ET-H)
4-31	Ph	4-Cl	H	4-F	ES+:453
4-32	Ph	3-Me	H	2-Cl	FA:449 N1: 2.15(3H, s), 2.86(1H, m), 4.75(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.27(1H, m), 6.96(6H, m), 7.19(1H, m), 7.32(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 7.75(2H, dt, J=3Hz, 9Hz), 13.20(2H, brs)
4-33	Ph	3-F	5-F	2-F	FA:455 N1:3.15(1H, m), 3.32(1H, m), 4.64(1H, m), 4.79(1H, m), 5.26(1H, m), 6.92(4H, m), 7.11(1H, t, J=6Hz), 7.27(1H, t, J=6Hz), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:218-219°C (EA-H)
4-34	Py3	H	H	2-F	ES+:420
4-35	Ph	4-Cl	H	2-Cl	ES+:469
4-36	Ph	H	H	2-Cl	ES+:435
4-37	Ph	2-F	H	2-Cl	FA:453
4-38	Ph	3-NC	H	2-Cl	FA:460
4-39	Ph	H	H	2-Cl	ES+:419
4-40	Ph	3-Me	H	4-F	ES+:433
4-41	Ph	3-Br	H	4-F	ES+:497, 499(1:1)

#### [0071] 実施例5

1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-3-{3-[1-ヒドロキシ-2-(メチルスルファニル)エチル]フェニル}プロパン-1, 3-ジオン0.11gを含むクロロホルム溶液中に77%含有3-クロロ過安息香酸0.13gを添加し、室温下にて約30分間攪拌させた。反応液に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム-メタノール(100:1)溶出部より黄色発泡体の1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-3-{3-[1-ヒドロ

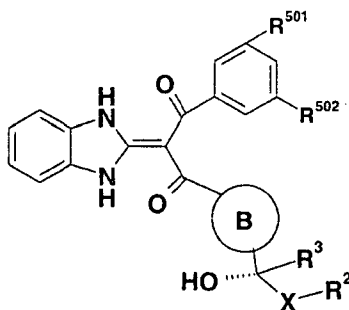
キシ-2-(メチルスルホニル)エチル}フェニル}プロパン-1,3-ジオン85mg(71%)を得た。ES+:499

[0072] 実施例6-1

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1-ヒドロキシ-3-オキソブチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン184mgを含むエタノール溶液10ml中に、-10℃下、水素化ホウ素ナトリウムを加え、30分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:3)溶出部より2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,3-ジヒドロキシブチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン(実施例6-1)110mg(60%)を得た。

同様に、表22に示される化合物を製造した。

[表22]



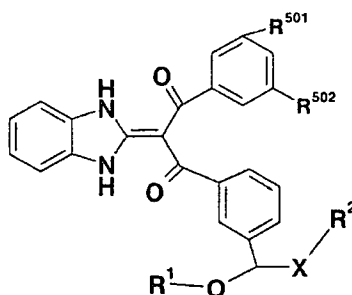
Ex No.	R501	R502	B環	R2	R3	X	DATA
6-1	F	H	pheny-1,3-diyl	-OH	H	-CH <sub>2</sub> CH(Me)-	FA:447
6-2	F	H	pheny-1,3-diyl	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -	FA:437
6-3	F	F	pheny-1,3-diyl	H	Me	bond	FA:421
6-4	F	F	pheny-1,3-diyl	-OAc	H	-CH <sub>2</sub> -	FA:479
6-5	F	F	Thiop-2,5-diyl	-OAc	H	-CH <sub>2</sub> -	精製せず
6-6	F	F	pheny-1,3-diyl	-N(Me) <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	FA:464
6-7	F	F	pheny-1,3-diyl	-SMe	H	-CH <sub>2</sub> -	FA:467
6-8	F	F	pheny-1,3-diyl	-N3	H	-CH <sub>2</sub> -	精製せず
6-9	F	H	pheny-1,3-diyl	-OH	H	-CH(OAc)CH(Me)-	ES+:505

## [0073] 実施例7-1

2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン  
200mgおよび2-メチルプロパノ酸53  $\mu$ lを含むDMF溶液5ml中に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物88mg, WSCHCl 110mg, ジメチルアミノピリジン70mgを順次添加し、18時間室温で攪拌した。適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1~0:1) 溶出部より、2-{3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル-2-メチルプロパノエート(実施例7-1)90mg(39%)を得た。

同様に、表23に示される化合物を製造した。

## [0074] [表23]



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	DATA
7-1	F	H	H	-OCO-iPr	-CH <sub>2</sub> -	FA:489
7-2	F	F	H	-OH	-CH[N(Me) <sub>2</sub> CO]-	FA:508
7-3	F	H	-COMe	-OCOMe	-CH <sub>2</sub> -	FA:503
7-4	F	H	-CO-iPr	-OCO-iPr	-CH <sub>2</sub> -	FA:559
7-5	F	H	H	-OCOMe	-CH <sub>2</sub> -	FA:461

## [0075] 実施例8

N, N-ジメチルグリシン塩酸塩0.14g, HOBt 0.14g, WSCHCl 0.19gおよびTEA0.28mlを含むDMF溶液10ml中に2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン 0.35gを添加後、室温下にて約12

時間攪拌した。反応液に適量の塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム-メタノール(50:1)溶出部より0.3gの黄色発泡体を得た。これを酢酸エチル15ml中に溶解させ、4N塩酸-酢酸エチル溶液0.5mlを滴下し約15分間室温攪拌して生じた結晶を濾取・乾燥させることにより、白色結晶の2-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル(ジメチルアミノ)アセテート塩酸塩0.2g(44%)を得た。FA:504

#### 実施例9-1

1-[{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}(ヒドロキシ)メチル]-2-ヒドロキシプロピルアセテート104mgを含むTHF溶液10ml,メタノール溶液2ml中に,1.0Mの水酸化ナトリウム溶液0.62mlを加え,30分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後,生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し,ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:3)溶出部より,2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1,2,3-トリヒドロキシブチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン(実施例9-1)35mg(37%)を得た。

同様にして、表24に示される化合物及び実施例9-5、9-6を製造した。

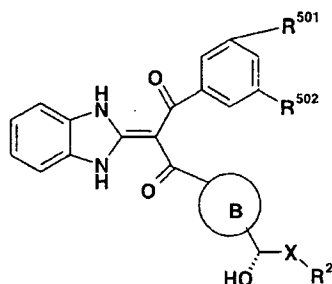
実施例9-5 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン

FA:389

実施例9-6 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン

FA:407

[0076] [表24]



Ex No.	R <sup>501</sup>	R <sup>502</sup>	B環	R <sup>2</sup>	X	DATA
9-1	F	H	pheny-1,3-diyl	—OH	—CH(OH)CH(Me)—	ES+:463
9-2	F	F	pheny-1,3-diyl	H	結合	FA: 407
9-3	F	F	Thiop-2,5-diyl	—OH	—CH <sub>2</sub> —	FA: 443
9-4	F	F	pheny-1,3-diyl	—OH	—CH(COOH)—	FA: 481

## [0077] 実施例10

2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-1-{3-[2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン 0. 25gを含むTHF-メタノール-水(1:1:1)混合溶液3ml中に、氷冷下にて過ヨウ素酸ナトリウム 0. 54gを添加し、約30分間室温撹拌した。反応液に適量の飽和食塩水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、黄色発泡体のホルミル中間体を得た。これを塩化メチレン5ml中に溶解させ、モルホリン60  $\mu$ l、酢酸0. 3mlを順次添加後、氷冷下にてトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム0. 22gを添加し、約30分間室温撹拌した。溶媒留去後、残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮させた。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル溶出部より黄色発泡体の2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イルデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[2-(モルホリン-4-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]フェニル}プロパン-1, 3-ジオン 0. 16g(60%)を得た。FA:530

## 実施例11-1

2-ブロモピリジン0. 33mlをTHF3mlに溶解し、-78℃に冷却した後、n-ブチリチウム2. 2mlを加え、同温度で30分撹拌した。この溶液を3-[2-(1, 3-ジヒ

ドロー2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキシプロパノイル]ベンズアルデヒドをTHF 10mlに溶解した溶液に-78℃で注いだ。ゆっくり室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液50mlを加えた。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することで生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)にて精製した。得られた赤褐色固体を4N塩酸-酢酸エチル溶液(0.2ml)で造塩することにより、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン塩酸塩(実施例11-1)151mg(42%)を得た。

FA:466

同様にして2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-{3-[ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン塩酸塩(実施例11-2)を得た。

FA:469

#### 実施例12

1-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン100mgを含むDMSO溶液2ml中に酢酸カリウム35mgを添加後、室温下にて約2日間攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出部より黄色油状物90mgを得た。これを低温下にて少量の酢酸エチル-ヘキサン(1:3)から結晶化させることにより、黄色結晶の3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキシプロパノイル]ベンジルアセテート 68mg(64%)を得た。FA:449

#### [0078] 実施例13-1

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1,3-

ジオンをキラルカラム:CHIRALCEL OD-H(商品名、ダイセル化学工業株式会社)、溶離液:ヘキサン/エタノール3:1を用いて常法によって分割した。保持時間が短い異性体として1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン(実施例13-1)を得た。FA:437、 $[\alpha]_D^{25} + 21.3^\circ$  (c 0.350 MeOH)

また、保持時間が長い異性体として1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン(実施例13-2)を得た。FA:437、N1:3.27(2H, m), 4.42(1H, m), 4.71(1H, t, J=6Hz), 5.17(1H, d, J=4Hz), 6.91(3H, m), 7.14(3H, m), 7.30(3H, m), 7.74(2H, m), 13.11(2H, s)、mp:189-190°C(EA-H)、 $[\alpha]_D^{25} - 21.2^\circ$  (c 0.367 MeOH)

#### 実施例14-1

1-[3-(2-アジド-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン568mgと10%パラジウム-炭素120mgを酢酸エチル50mlに加え、常圧水素雰囲気下室温にて8.5時間攪拌した。セライトろ過後濃縮し、ジエチルエーテルを加えた後、水で抽出した。水層を濃縮する事で黄色固体の1-[3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン(実施例14-1) 250mg(47%)を得た。FA:436

同様にして以下の化合物を得た。

実施例14-2 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(2-エチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン

FA:459

実施例14-3 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロ

キシエチル}-2-フルオロフェニル}-2-(5-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン) プロパン-1, 3-ジオン

FA:471

[0079] 実施例15-1

1-[3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1, 3-ジオン 137mgをピリジン10mlに溶解し、氷冷下無水酢酸35mgを加えた。室温下2.5時間攪拌した後、反応液に適量の炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(30:1)溶出部より黄色発泡体のN-(2-{3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)アセトアミド(実施例15-1)120mg(80%)を得た。FA:478

同様にして以下の化合物を得た。

実施例15-2 2-{3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル エチルカーボネート

FA:491

実施例15-3 1-{3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチルアセテート

FA:461

実施例15-4 2-(アセチルオキシ)-2-{3-[2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}エチル(ジメチルアミノ)アセテート

FA:546

[0080] 実施例16

2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1, 2-



ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン 300mgとCDI 200mgをTol7mlに溶解し、80℃で12時間攪拌した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:1)溶出部より黄色固体の2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-オキソ-1, 3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン30mg(9%)を得た。ES+:445

#### 実施例17

前記実施例1の方法に準じ、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオンを得た。ES+:491

#### 実施例18

2-[ビス(メチルスルファニル)メチレン]-1-[3-((4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1, 3-ジオン 0.12gと1, 2-フェニレンジアミン 36mgをエタノール 8mlに溶解し3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1)溶出部より黄色固体の2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[3-((4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1, 3-ジオン0.12g(97%)を得た。FA:460

#### [0081] 試験例1. GnRH受容体拮抗作用試験

本発明化合物のGnRH受容体拮抗作用を、特許文献1 p56記載の1. GnRH受容体拮抗作用試験方法に従い、<sup>125</sup>I-D-Trp<sup>6</sup>-LHRHのヒトGnRH受容体への結合を50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出することによって評価した。

結果を表25に示す。

#### 試験例2. Ex vivo binding assayによる化合物血中濃度の測定

9週齢のWistar系雄性ラット(日本エスエルシー)に、0.5%メチルセルロース(MC)溶液に溶解または懸濁した被験化合物を10 mg/kgの用量で経口投与した。投

与2時間後に採血し、血清を得た。

血清に同量のメタノールを添加することにより除蛋白し、適宜アッセイバッファーにて希釈した後試験例1と同様にして<sup>125</sup>I-D-Trp<sup>6</sup>-LHRH結合阻害率を測定した。別途作成した当該被験化合物の濃度－結合阻害に係る検量線を用いて、結合阻害率から化合物の血中濃度(μM)を算出した。

結果を表25に示す。

[0082] [表25]

試験化合物	試験例 1 GnRH 受容体 拮抗作用 (A) IC <sub>50</sub> (nM)	試験例 2 化合物血中濃度 (B) 2 時間値 (μM)	(B)/(A)*
Ex2-3	0.082	0.71	8.7
Ex2-4	0.17	1.31	7.7
Ex2-5	0.10	0.82	8.2
Ex2-7	0.19	1.65	8.7
Ex2-12	0.15	0.92	6.1
Ex2-20	0.20	1.14	5.7
Ex2-48	0.22	2.16	9.8
Ex2-50	0.12	0.88	7.3
Ex4-1	0.093	1.36	14.6
Ex4-4	0.10	1.04	10.4
Ex4-5	0.12	3.74	31.2
Ex4-8	0.081	1.79	22.1
Ex4-15	0.076	1.44	19.0
Ex4-21	0.24	2.17	9.0
Ex4-22	0.13	2.17	16.7
Ex4-23	0.18	1.11	6.2
Ex4-25	0.14	1.39	9.9
Ex4-29	0.19	6.44	33.9
Ex4-30	0.10	1.5	15.0
Ex4-32	0.12	0.67	5.6
Ex4-33	0.12	1.59	13.3
対照化合物 1	0.95	1.49	1.6
対照化合物 2	0.97	1.29	1.3
対照化合物 3	0.19	0.04	0.21

対照化合物 1：特許文献 1 に記載の Ex 4 0

対照化合物 2：特許文献 1 に記載の Ex 2 5 1

対照化合物 3：特許文献 1 に記載の Ex 2 3 9

\*：化合物の血中濃度 (B) と GnRH 受容体拮抗作用 (A) の比を示す。

生体内におけるGnRH受容体拮抗剤の作用の強さは、受容体阻害活性と薬物血中濃度の両者に依存し、薬物血中濃度とin vitroの受容体阻害活性の比の値が大きい化合物ほど、生体内においてより強い薬効を有すると推定される。

本発明化合物は、特許文献1に開示される化合物に比して、同等以上のGnRH受容体拮抗作用を有し、更に血中濃度と受容体阻害活性の比である(B)/(A)の値が向上していることから、生体内でより優れた薬効発現が期待できることが確認された。例えば表25の如く、血中濃度(B)が大きく拮抗作用IC<sub>50</sub>値(A)が小さいほど当該薬効を示す値が大きくなり、生体内での薬効が強いこととなる。

[0083] 試験例3. GnRH誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験

特許文献1 p57の「2. GnRH誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験」に記載される方法に準拠して本発明化合物のin vivoにおけるGnRH受容体拮抗作用を評価した。被験化合物は0.5% メチルセルロース (MC)溶液に溶解または懸濁し、GnRH投与の2または4時間前に10 mg/kgの用量で経口投与した。本発明化合物は良好な拮抗作用を有した。

試験例4. チトクロームP450 (CYP) 3A4酵素阻害試験(薬物間相互作用評価)

(1) 阻害試験I(阻害活性Iの算出)

96穴プレートを用いて、基質(ミダゾラム)、試験化合物およびヒト肝マイクロゾーム(0.1 mg protein/ml)を0.1mM EDTA、1mM NADPHを含む100mMリン酸緩衝液中で20分間37℃でインキュベーションした。その後アセトニトリル80%含有水溶液を加えて反応を停止した。その後サンプルをHPLCで分析し下記の式を用いて阻害活性Iを算出した。表26に結果を示す。

本試験の結果、特許文献1に記載のEx40、Ex251及びEx239の化合物に比し、本発明化合物はCYP3A4阻害作用が低く、CYP3A4が代謝に関与する薬剤と薬物間相互作用を引き起こすリスクが低いと考えられる。

[0084] [数1]

$$\text{阻害活性 I (\%)} = 100 - V_{i,1} / V_{0,1} \times 100$$

$V_{i,1}$  : 阻害試験 I で既知濃度の試験化合物存在下における基質の代謝速度

$V_{0,1}$  : 阻害試験 I で試験化合物非存在下における基質の代謝速度

[表26]

Ex No.	CYP3A4 阻害活性 I(%)	Ex No.	CYP3A4 阻害活性 I(%)
2-3	2	2-54	7
2-4	-8	2-50	-10
2-5	-7	2-56	13
2-7	-5	2-57	-12
2-11	-5	2-58	2
2-15	-5	2-62	-10
2-18	6	2-65	-5
2-20	18	4-4	-10
2-21	17	4-9	-1
2-23	15	4-14	-6
2-28	-5	4-15	4
2-29	14	4-18	2
2-33	-9	4-21	4
2-34	1	4-22	-9
2-37	-1	4-23	-3
2-38	-4	4-24	10
2-39	0	4-25	1
2-43	-2	4-28	9
2-46	-9	4-29	-8
2-47	4	4-30	9
2-48	4	対照化合物1	40
2-49	-2	対照化合物2	53
2-50	-8	対照化合物3	58

## (2) 阻害試験II(阻害活性IIの算出)

96穴プレートを用いて、試験化合物およびヒト肝ミクロゾーム(0.1 mg protein/ml)を0.1mM EDTA、1mM NADPHを含む100mMリン酸緩衝液(pH=7.4)の総量145 $\mu$ l中で、30分間37℃でインキュベーションした。その後、基質であるミダゾラムを添加して20分間37℃でインキュベーションした。インキュベーション後、アセトニトリル80%含有水溶液を加えて反応停止した。その後サンプルをHPLCで分

析し、阻害活性IIを算出した。

[0085] [数2]

$$\text{阻害活性 II (\%)} = 100 - V_{i, II} / V_{0, II} / (100 - \text{阻害活性 I (\%)}) \times 100 \times 100$$

$V_{i, II}$  : 阻害試験IIで既知濃度の試験化合物存在下における基質の代謝速度

$V_{0, II}$  : 阻害試験IIで試験化合物非存在下における基質の代謝速度

本試験の結果、例えばEx2-4、Ex4-1、Ex4-4、Ex4-5、Ex4-21、Ex4-22、Ex4-25、Ex4-29及びEx4-30の化合物は、特許文献1に記載のEx40、Ex251及びEx239の化合物に比し、CYP3A4阻害作用が低く、CYP3A4が代謝に關与する薬剤と薬物間相互作用を引き起こすリスクは低いと考えられる。

試験例5. ヒト肝マイクロゾームでの代謝安定性試験

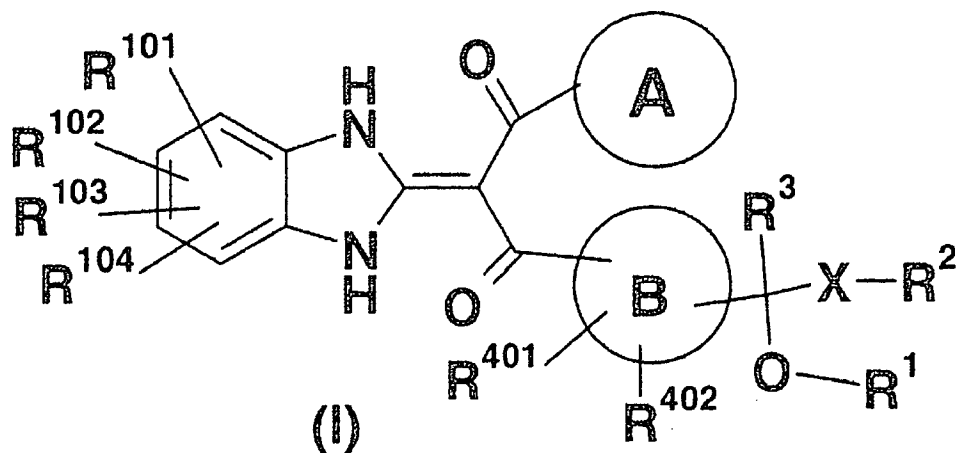
ガラス試験管にて、試験化合物、ヒト肝マイクロゾーム(0.2mg protein/ml)を0.1 mM EDTA、1mM NADPHを含む100mMリン酸緩衝液中(pH7.4)で15分間37℃でインキュベーションした。その後アセトニトリル80%含有水溶液を加えて反応を停止した。その後サンプルをHPLCで分析しintegration plotによりin vitro クリアランスを算出した。

本試験の結果、例えばEx2-4、Ex4-1、Ex4-4、Ex4-5、Ex4-21、Ex4-22、Ex4-25、Ex4-29及びEx4-30の化合物は、特許文献1に記載のEx40、Ex251及びEx239の化合物に比し、ヒト肝臓における代謝に対する安定性が高く、肝初回通過効果による減少を受けにくいと考えられる。

## 請求の範囲

- [1] 一般式(I)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

[化1]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

A環: 置換されてもよいベンゼン、置換されてもよいピリジン、又はチオフエン環

B環: ベンゼン又はチオフエン環

R<sup>1</sup>: H又は-CO-低級アルキル

R<sup>2</sup>: H、-O-R<sup>5</sup>、-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>m</sub>-低級アルキル、

-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、ハロゲン、ピリジル、又は-置換されてもよいイミダゾリル

R<sup>5</sup>: H、低級アルキル、-CO-置換されてもよい低級アルキル、又は-CO-O-置換されてもよい低級アルキル

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>: 同一又は異なってH、低級アルキル、又は-CO-低級アルキル  
但し、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成してもよい

m: 0, 1又は2

R<sup>3</sup>: H又は低級アルキル

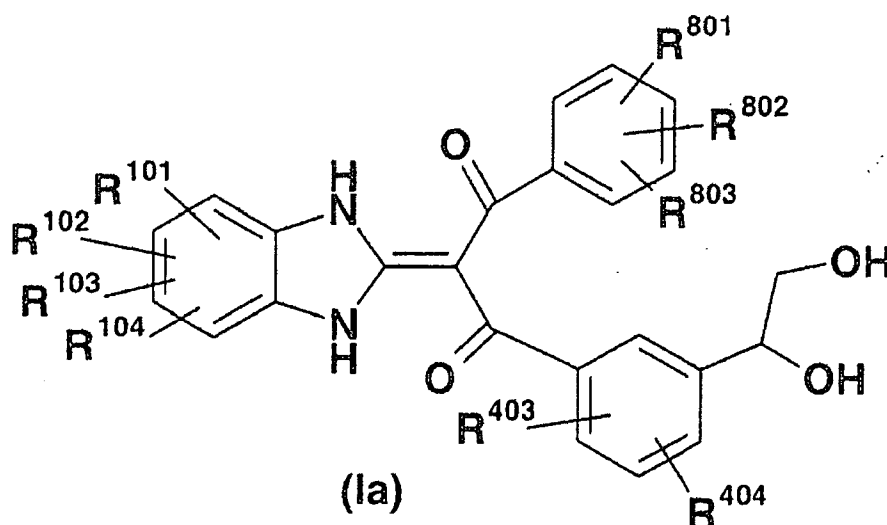
R<sup>401</sup>及びR<sup>402</sup>: 同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、-O-低級アルキル、又は低級アルキル、

X: 結合、置換されてもよい低級アルキレン、又はシクロアルカンジイル

$R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{103}$  及び  $R^{104}$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、又は—O—(アリーール若しくはヘテロアリーール)で置換されてもよい低級アルキル]。

- [2] 請求項1記載の一般式(I)中のA環がハロゲン原子若しくは低級アルキルで置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、 $R^1$ がHであり、 $R^2$ がOHであり、 $R^3$ がHであり、かつXが置換されてもよい低級アルキレンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
- [3] 請求項2記載のXの置換されていてもよいアルキレンが置換されていてもよいメチレンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
- [4] 一般式(Ia)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

[化2]



(式中の記号は以下の通りである。)

$R^{801}$ 、 $R^{802}$  及び  $R^{803}$ : 同一又は異なって、ハロゲン又は低級アルキル、

$R^{403}$  及び  $R^{404}$ : 同一又は異なってH、ハロゲン又は低級アルキル、

$R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{103}$  及び  $R^{104}$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、又は—O—(アリーール若しくはヘテロアリーール)で置換されてもよい低級アルキル)。

- [5] 請求項4記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体が、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベン

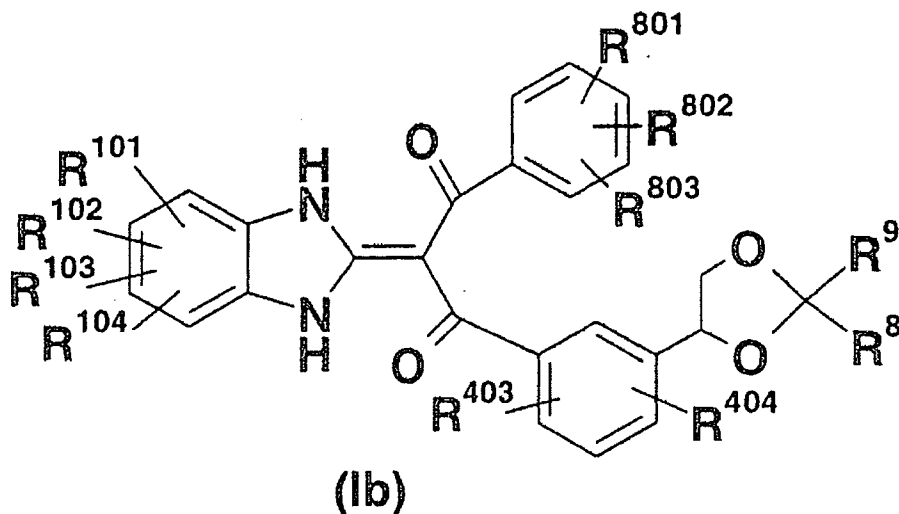
ズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-  
 -(3,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン;1-{2-ブチル-3-[  
 (1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイ  
 ミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン;1-  
 -(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-  
 2-イリデン)-3-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル]プロパ  
 ン-1,3-ジオン;1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-  
 ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]  
 -2-メチルフェニル}プロパン-1,3-ジオン;2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズ  
 イミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-メ  
 チルフェニル}-3-(2-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン;2-(1,3-ジ  
 ヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチ  
 ル)フェニル]-3-(2,3,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン;2-(  
 1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジ  
 ヒドロキシエチル]-2-メチルフェニル}-3-(3-メチルフェニル)プロパン-1,3-  
 ジオン;1-{2-クロロ-3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-2-  
 (1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェ  
 ニル)プロパン-1,3-ジオン;2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-  
 イリデン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-フル  
 オロフェニル)プロパン-1,3-ジオン;1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,  
 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロ  
 キシエチル)-2-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジオン;1-(3,5-ジフル  
 オロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[  
 3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジオン;1-  
 {2-クロロ-3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3,5-ジフ  
 ルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデ  
 ン)プロパン-1,3-ジオン;2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデ  
 ン)-1-{3-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-フルオロフェニル}-3-(



3-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジオン; 1-{2-クロロ-3-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]フェニル}-3-(3-クロロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1, 3-ジオンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

- [6] 一般式 (Ib) で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[化3]



(式中の記号は以下の通りである。

$R^8$  及び  $R^9$ : 同一または異なって H、低級アルキル、低級アルケニル、又は -O- 低級アルキル、

$R^{801}$ 、 $R^{802}$  及び  $R^{803}$ : 同一又は異なって、ハロゲン又は低級アルキル、

$R^{403}$  及び  $R^{404}$ : 同一又は異なって H、ハロゲン又は低級アルキル、

$R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{103}$  及び  $R^{104}$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン、OH、又は -O- (アリール若しくはヘテロアリール) で置換されてもよい低級アルキル)。

- [7] 請求項6記載の一般式 (Ib) 中、 $R^{801}$ 、 $R^{802}$  及び  $R^{803}$  が同一又は異なって、H 又はハロゲン原子であるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
- [8] 請求項7記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体が 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ

ー1, 3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオン; 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]プロパン-1, 3-ジオンであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

- [9] 請求項1記載の一般式(I)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。
- [10] 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体拮抗剤である請求項9記載の医薬組成物。
- [11] 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体拮抗剤が、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、及び前立腺肥大症治療薬である請求項10記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/010184

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D235/12, A61K31/4184, 31/4439, A61P5/08, 13/08, 15/00,  
35/00, 43/00, C07D401/06, 401/12, 401/14, 405/10, 409/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D235/12, A61K31/4184, 31/4439, A61P5/08, 13/08, 15/00,  
35/00, 43/00, C07D401/06, 401/12, 401/14, 405/10, 409/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/002533 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 January, 2002 (10.01.02) & EP 1300398 A1 & US 2003/0191164 A1	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 August, 2005 (12.08.05)

Date of mailing of the international search report  
30 August, 2005 (30.08.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D235/12, A61K31/4184, 31/4439, A61P5/08, 13/08, 15/00, 35/00, 43/00, C07D401/06, 401/12, 401/14, 405/10, 409/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D235/12, A61K31/4184, 31/4439, A61P5/08, 13/08, 15/00, 35/00, 43/00, C07D401/06, 401/12, 401/14, 405/10, 409/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2002/002533 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.01.10 & EP 1300398 A1 & US 2003/0191164 A1	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.08.2005

国際調査報告の発送日

30.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渕野 留香

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4C

3336